

Aus der  
Klinik für Innere Medizin - Schwerpunkt Pneumologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft

**Einfluss einer Flugsimulation auf die motorische Ausdauerleistung  
und Atempumpleistung bei COPD Patienten mit und ohne chronisch  
ventilatorischer Insuffizienz**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Juliane Schmitten aus Meschede  
Marburg, 2020

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>

Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
07.12.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan i.V. der Prodekan: Prof. Dr. R. Müller

Referent: PD Dr. med. Dominic Dellweg

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Bernd Noll

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Hintergrund .....	8
1.2 Umgebungsbedingungen im Flugzeuginneren.....	9
1.3 Höhenmedizin .....	10
1.3.1 Physikalische Grundlagen der Höhenmedizin .....	10
1.3.2 Physiologie und Atmung in der Höhe .....	11
1.4 Anatomische und physiologische Grundlagen.....	13
1.4.1 Anatomischer Aufbau und Physiologie der Lunge .....	13
1.4.2 Säure-Base-Haushalt .....	13
1.4.3 Entstehung von Dyspnoe.....	14
1.5 Das Krankheitsbild COPD .....	15
1.5.1 Definition .....	15
1.5.2 Typische Veränderungen in der Lungenfunktionsdiagnostik .....	16
1.5.3 Komorbiditäten .....	17
1.5.4 COPD-relevante Aspekte für die Flugmedizin .....	18
1.6 Testverfahren zur Flugtauglichkeit bei Lungenerkrankungen .....	19
1.6.1 Hypoxie-Inhalations-Test.....	19
1.6.2 Unterdruckkammer .....	20
1.7 Richtlinien zur Flugtauglichkeit von Patienten mit chronischen, pulmonalen Erkrankungen .....	20
1.8 Sauerstoffbereitstellung während einer Flugreise .....	25
1.9 Zielsetzung der Arbeit.....	26
1.10 Stand der bisherigen Forschung .....	28
<b>2 Methoden .....</b>	<b>36</b>
2.1 Durchführung .....	36
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	37
2.3 Studienkollektiv .....	37

2.4	Sechs-Minuten-Gehtest .....	38
2.5	Borg-Skala.....	38
2.6	Blutgasanalyse.....	39
2.7	Pulsoxymetrie.....	40
2.8	Lungenfunktionsdiagnostik.....	41
2.9	Hypobare Flugsimulation.....	42
2.10	Statistische Methoden .....	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
3.1	Deskriptive Statistik .....	45
3.2	Vergleich der 6MWD vor und nach Flugsimulation.....	46
3.3	Verlauf der Sauerstoffsättigung während der Flugsimulation .....	48
3.4	Verlauf der Borg-Dyspnoe-Skala während der Flugsimulation.....	50
3.5	Verlauf der Herzfrequenz während der Flugsimulation.....	51
3.6	Korrelation von SpO <sub>2</sub> -Nadir und vor der Flugsimulation erhobenen Parametern.....	52
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>56</b>
4.1	Diskussion von Material und Methodik.....	57
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	61
<b>5</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>70</b>
	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>71</b>
	<b>Summary .....</b>	<b>73</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
	<b>Anhang 1: Patienteninformation und -einverständniserklärung .....</b>	<b>85</b>
	<b>Anhang 2: Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen .....</b>	<b>88</b>
	<b>Anhang 3: Danksagung.....</b>	<b>89</b>

## Abkürzungsverzeichnis

°C.....	<i>Grad Celsius</i>
6MWD.....	<i>6-Minuten-Gehstrecke</i>
6MWDprä .....	<i>6-Minuten-Gehstrecke vor Flugsimulation</i>
6MWT .....	<i>6-Minuten-Gehtest</i>
AMA .....	<i>Aerospace Medical Association</i>
ATS .....	<i>American Thoracic Society</i>
BGA .....	<i>Blutgasanalyse</i>
BTS .....	<i>British Thoracic Society</i>
cmH <sub>2</sub> O.....	<i>Centimeter Wassersäule</i>
CO .....	<i>Kohlenstoffmonoxid</i>
CO <sub>2</sub> .....	<i>Kohlenstoffdioxid</i>
COPD .....	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPAP .....	<i>Continuous positive airway pressure</i>
FAA.....	<i>Federal Aviation Administration</i>
FEV <sub>1</sub> .....	<i>Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Expiration</i>
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> .....	<i>Inspiratorische Sauerstofffraktion</i>
ft .....	<i>Fuß</i>
FVC .....	<i>Forcierte Vitalkapazität</i>
GOLD.....	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAST .....	<i>Hypoxia altitude simulation test</i>
K <sub>CO</sub> .....	<i>Aufgenommene Menge Kohlenstoffmonoxid aus dem Alveolargas pro Minute</i>
kPa.....	<i>Kilopascal</i>
l .....	<i>Liter</i>
LTOT.....	<i>Langzeitsauerstofftherapie</i>
m .....	<i>Meter</i>
min.....	<i>Minute</i>
mmHg.....	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
NIV.....	<i>Nicht-invasive Ventilation</i>
nm.....	<i>Nanometer</i>
NN .....	<i>Normalnull</i>
O <sub>2</sub> .....	<i>Sauerstoff</i>
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> .....	<i>Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck</i>
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> Ground .....	<i>Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck am Boden</i>

$P_a\text{HCO}_3^-$ .....	<i>Arterieller Bicarbonatpartialdruck</i>
$P_a\text{O}_2$ .....	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck</i>
$P_a\text{O}_2\text{Alt}$ .....	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck auf Flughöhe</i>
$P_a\text{O}_2\text{Alt}_{1650}$ .....	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck auf 1 650 m Höhe</i>
$P_a\text{O}_2\text{Ground}$ .....	<i>Arterieller Sauerstoffpartialdruck am Boden</i>
PEF .....	<i>Expiratorischer Spitzenfluss</i>
RV .....	<i>Residualvolumen</i>
$S_a\text{O}_2$ .....	<i>Arterielle/kapilläre Sauerstoffsättigung</i>
$S_a\text{O}_2\text{prä}$ .....	<i>Arterielle/kapilläre Sauerstoffsättigung vor Flugsimulation</i>
SARS-CoV-2.....	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
$\text{SpO}_2$ .....	<i>Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung</i>
$\text{SpO}_2\text{Alt}$ .....	<i>Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung auf Flughöhe</i>
$\text{SpO}_2\text{Ground}$ .....	<i>Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung auf Bodenhöhe</i>
TLC .....	<i>Totale Lungenkapazität</i>
$V_A$ .....	<i>Ventiliertes Alveolarvolumen</i>
VC .....	<i>Vitalkapazität</i>
$V_{C_{in}}$ .....	<i>Inspiratorische Vitalkapazität</i>
$\text{VO}_2\text{max}$ .....	<i>Maximale Sauerstoffaufnahme in Milliliter</i>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ergebnisse der initialen Untersuchung. Flugtauglichkeit nach BTS 2002 (British Thoracic Society Standards of Care, 2002) .....	22
Tabelle 2: Ergebnisse des HAST. Flugtauglichkeit nach BTS 2002 (British Thoracic Society Standards of Care, 2002).....	22
Tabelle 3: Flugtauglichkeit nach BTS 2011 (Ahmedzai et al., 2011).....	24
Tabelle 4: Deskriptive Statistiken der Gesamtpopulation (N = 35).....	45
Tabelle 5: Vergleich der 6MWD aller Patienten vor und nach Flugsimulation.....	47
Tabelle 6: Vergleich der 6MWD von Patienten mit NIV-Therapie vor und nach Flugsimulation.....	47
Tabelle 7: Vergleich der 6MWD von Patienten ohne NIV-Therapie vor und nach Flugsimulation.....	47
Tabelle 8: Vergleich der 6MWD von Patienten mit positivem HAST vor und nach Flugsimulation.....	48
Tabelle 9: Vergleich der 6MWD von Patienten mit negativem HAST vor und nach Flugsimulation.....	48
Tabelle 10: Sauerstoff-Nadir während der Flugsimulation.....	50
Tabelle 11: Pearson-Korrelation von SpO <sub>2</sub> -Nadir und S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> prä.....	53
Tabelle 12: Pearson-Korrelation von SpO <sub>2</sub> -Nadir und FEV <sub>1</sub> .....	54
Tabelle 13: Lineare Regression Modellübersicht.....	54
Tabelle 14: Lineare Regression mit schrittweisem Einschluss .....	55

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Modifizierte Borg-Skala (Eigene Darstellung).....	39
Abbildung 2: Unterdruckkammer (Eigenes Foto).....	43
Abbildung 3: Sauerstoffsättigungsverlauf während der Flugsimulation.....	49
Abbildung 4: Borg-Dyspnoe-Skala-Verlauf während der Flugsimulation .....	51
Abbildung 5: Herzfrequenzverlauf während der Flugsimulation .....	52
Abbildung 6: Pearson-Korrelation zwischen SpO <sub>2</sub> -Nadir und K <sub>CO</sub> .....	53



# **1 Einleitung**

## **1.1 Hintergrund**

Die COPD ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz (Bednarek et al., 2008). Sie beeinflusst die Flugtauglichkeit der Erkrankten. Da in der Flugzeugkabine auf Flughöhe ein geringerer Luftdruck und somit Sauerstoffpartialdruck herrscht als auf Normalnull (NN), kommt es zur hypobaren Hypoxämie bei allen Passagieren. Solche Passagiere, die aufgrund von einer Lungenerkrankung einem bereits auf NN erniedrigten Sauerstoffpartialdruck unterliegen sowie über reduzierte Kompensationsmechanismen verfügen, können während einer Flugreise ausgeprägte Symptome bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen entwickeln (Edvardsen et al., 2012; Mortazavi et al., 2003).

Außerdem müssen Passagiere am Flughafen in der Regel längere Gehstrecken zurücklegen, um zum Gate zu gelangen (Aerospace Medical Association et al., 2003; Akero et al., 2005). Pulmonal erkrankte Passagiere unterliegen häufig einer reduzierten Ausdauerleistung. Die während eines Fluges bestehende Hypoxie kann bei diesen Passagieren durch Mehrventilation zur Erschöpfung der Atempumpe führen und somit die Ausdauerleistung weiter einschränken (Akero et al., 2005).

Die Leitlinien zur Evaluation der Flugtauglichkeit von pulmonal vorerkrankten Patienten (British Thoracic Society Standards of Care, 2002; Lien et al., 1998; Mortazavi et al., 2003) sind aufgrund fehlender Daten uneinheitlich und haben meist nur den Empfehlungsgrad D (Expertenmeinung).

Laut Airports Council International sind im Jahr 2018 8.8 Milliarden Passagiere weltweit mit dem Flugzeug gereist. Diese Zahl ist von 2017 bis 2018 um 6.4 % gestiegen. Im Jahr 2018 fanden weltweit 99.9 Millionen Flüge statt, was einem Wachstum von 3.1 % innerhalb eines Jahres entspricht. Vor der SARS-CoV-2-Pandemie wurde erwartet, dass die jährliche Wachstumsrate des Passagier-Flugverkehrs bis 2040 weltweit bei durchschnittlich 3.7 % liegt. Die jährliche Wachstumsrate von Flugzeugbewegungen wurde bis 2040 auf 2.0 % geschätzt (Airports Council International, 2019). Pro 10 000 bis 40 000 Passagiere kommt es während Interkontinentalflügen schätzungsweise zu einem medizinischen Zwischenfall. Entsprechend der Annahme, dass jeweils ca. 400 Passagiere an Bord eines Flugzeuges sind, lässt sich eine 95 %ige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines medizinischen Zwischenfalls während 24 Interkontinentalflügen errechnen (Graf et al., 2012). Peterson et al. beschreiben einen medizinischen Zwischenfall bei der Durchführung von 604

Flügen (Peterson et al., 2013). Die häufigsten Ursachen für medizinische Zwischenfälle sind gastrointestinale, kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen sowie primär pulmonale Geschehen (Hung et al., 2010; Tonks, 2008). Laut Ahmedzai et al. sind respiratorische Symptome die dritthäufigste Ursache für Notfall-Anrufe aus dem Flugzeug sowie die dritthäufigste Ursache für medizinische Flugdiversionen (Ahmedzai et al., 2011).

Zu Diversionen kommt es in etwa bei 4.4 % der medizinischen Zwischenfälle (Martin-Gill et al., 2018). Die geschätzten Kosten für das Umleiten einer voll beladenen Boeing 747 zu einem anderen als dem Zielflughafen betragen 100 000 US-Dollar, wenn das Flugzeug aufgrund von einer Überschreitung der Flugzeit des Piloten nicht erneut starten und die Reise nicht wie geplant beenden kann (Cocks et al., 2007).

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in Dellweg, D., Schmitten, J., Kerl, J., Hoehn, E., Haidl, P (2019). Impact of hypobaric flight simulation on walking distance and oxygenation in COPD patients. *Physiol Neurobiol*, 260, 1-7 (Dellweg et al., 2019).

## **1.2 Umgebungsbedingungen im Flugzeuginneren**

Flugzeuge fliegen üblicherweise in einer Höhe zwischen 6 500 m (22 000 ft) und 13 500 m (44 000 ft) (Mortazavi et al., 2003). Der Kabinendruck in modernen Passagierflugzeugen ist höher als der eigentliche atmosphärische Druck, der auf Flughöhe herrscht. Dies ist notwendig, um eine ausgeprägte Hypoxämie bei Passagieren und Crewmitgliedern zu vermeiden (Harding et al., 1983). Es ist so möglich, dass Flugzeuge in größeren Höhen, laut Ahmedzai meist 38 000 ft, fliegen, was einerseits effizient für den Kerosinverbrauch ist und andererseits Turbulenzen vermeidet (Ahmedzai et al., 2011). Der Kabineninnendruck kann so einer Höhe von 2 438 m (8 000 ft), in Notfällen auch weniger, entsprechen, während das Flugzeug auf einer Höhe von 11 582 m (38 000 ft) fliegt (British Thoracic Society Standards of Care, 2002). Es werden abhängig von der Höhe und vom Flugzeugtyp unterschiedliche Kabineninnendrucke gemessen (Cottrell, 1988). Eine weitere Erhöhung des Kabineninnendrucks, also eine Annäherung an den Luftdruck auf NN, würde einen höheren Energieverbrauch, eine zeitlich verminderte Haltbarkeit des aus Aluminium bestehenden Flugzeugkörpers sowie ein erhöhtes strukturelles Gewicht bedeuten. All diese Faktoren würde zu einem erhöhten Kerosinverbrauch führen (Muhm et al., 2007).

Auf einer Höhe von 2 438 m (8 000 ft) fällt der Sauerstoffpartialdruck im Blut soweit ab, dass dies einer Atmung von 15.1 % Sauerstoffanteil auf NN entspricht (Ahmedzai et al., 2011). Bei gesunden Patienten ist der arterielle Sauerstoffgehalt auf dieser Höhe vom Alter und dem Atemminutenvolumen abhängig und liegt bei 60 - 75 mmHg (8,0 - 10 kPa), was sich in der Pulsoxymetrie mit einer Sauerstoffsättigung von 89 - 94 % widerspiegelt (Ahmedzai et al., 2011; Humphreys et al., 2005). Während körperlicher Betätigung, während des Schlafens oder bei Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen können diese Werte niedriger liegen (Ahmedzai et al., 2011). Leiden Passagiere an einer COPD, kann es somit zu einem stärkeren Abfall der Sauerstoffsättigung während eines Fluges kommen (Christensen et al., 2000; Gong et al., 1984; Humphreys et al., 2005). Dies kann zu einer Verschlechterung des medizinischen Zustandes führen (Aerospace Medical Association et al., 2008; Aerospace Medical Association et al., 2003; British Thoracic Society Standards of Care, 2002; Seccombe et al., 2006).

Kommt es während eines Fluges zum Druckverlust in der Kabine, kann es zur Hypoxie mit möglichem Bewusstseinsverlust kommen. In einem solchen Falle kann die Hypoxie durch Sauerstoffzufuhr über eine spezielle Sauerstoffmaske ausgeglichen werden (Muehlemann et al., 2013).

### **1.3 Höhenmedizin**

#### **1.3.1 Physikalische Grundlagen der Höhenmedizin**

Die Erdatmosphäre ist in der Form konzentrischer Kugelschalen geschichtet. Die innerste Schale wird auch Troposphäre genannt, die von NN bis 9 144 m (30 000 ft) an den Polen und bis 18 288 m (60 000 ft) am Äquator reicht. Charakteristisch ist hier, dass die Temperatur mit steigender Höhe konstant mit einer Rate von 1.98 °C / 305 m abnimmt (British Thoracic Society Standards of Care, 2002). Der atmosphärische Druck ist auf Meereshöhe mit 760 mmHg am größten und sinkt logarithmisch mit steigender Höhe, wobei er auf 18 000 ft halbiert ist (Ahmedzai et al., 2011). Das bedeutet, dass kleine Höhenänderungen auf niedriger Höhe eine deutlich größere Veränderung des atmosphärischen Drucks bewirken als gleiche Höhenänderungen in großer Höhe (British Thoracic Society Standards of Care, 2002). Außerdem zeigt sich die Abnahme des barometrischen Drucks deutlicher im Bereich höherer Breitengrade sowie im Winter (West et al., 1983). Am Äquator und im Sommer ist die Druckabnahme somit weniger ausgeprägt.

Die Troposphäre hat eine konstante Gaszusammensetzung. Sie besteht aus 21 % Sauerstoff, 78 % Stickstoff und 1 % anderen Gasen, wie z.B. Kohlenstoffdioxid und Argon. Die hypobare Hypoxämie wird folglich durch einen sinkenden Sauerstoffpartialdruck im Blut bei sinkendem Luftdruck verursacht (Ahmedzai et al., 2011). Die fraktionierte Sauerstoffkonzentration ist jedoch unabhängig von der Höhe immer gleich (West, 2012).

Die Änderungen von Luftdruck und Temperatur haben weitere physikalische Effekte, die in den Gasgesetzen beschrieben werden. Das Gesetz von Boyle besagt, dass bei sinkendem Luftdruck in steigender Höhe ein antiproportionaler Anstieg des Gasvolumens resultiert (Aerospace Medical Association et al., 2003; Gendreau et al., 2002). Hiervon betroffen sind Organsysteme des Körpers, die Luft enthalten, wie das Mittel- und Innenohr, die Sinus und der Magen-Darm-Trakt sowie die Lunge. Durch die Kommunikation der Lunge mit der Umgebung kann in der Regel leicht ein Druckausgleich hergestellt werden. Anders verhält es sich mit Luft, die z.B. in Bullae oder einem geschlossenen Pneumothorax eingeschlossen ist. Diese kann in der Höhe nicht ohne Probleme entweichen, sondern muss resorbiert werden (Ahmedzai et al., 2011).

### **1.3.2 Physiologie und Atmung in der Höhe**

Die wichtigste Veränderung in der Höhe ist die nichtlineare Abnahme des Luftdrucks mit steigender Höhe, was zu einem erniedrigten Sauerstoffpartialdruck, einem erniedrigten alveolären Sauerstoffpartialdruck und somit durch einen verminderten alveolo-kapillären Diffusionsgradienten zu einem erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $P_{aO_2}$ ) führt (Luks, 2015; Luks et al., 2007).

Um Sauerstoff aus der Umgebungsluft bis in periphere Gewebe zu verteilen, sind mehrere Schritte notwendig. Hierzu gehören die alveoläre Ventilation, die Angleichung von pulmonaler Ventilation und Perfusion, die Diffusion des Sauerstoffs über die alveolo-kapilläre Membran, die Bindung des Sauerstoffs an Hämoglobin, die Zirkulation des Blutes sowie die Diffusion in periphere Gewebe (Mortazavi et al., 2003).

Das Diffusionsgleichgewicht zwischen Alveolen und Kapillaren ist zeitabhängig, sodass bei erniedrigtem alveolären Sauerstoffpartialdruck die pulmonale Transitzeit des Blutes nicht für die Herstellung eines Diffusionsgleichgewichtes ausreicht. Dieses Phänomen wird Diffusionslimitation genannt und tritt in großen Höhen auf. Verstärkt wird dieses

durch körperliche Belastung, die durch eine gesteigerte Herzfrequenz zu einer weiteren Verkürzung der pulmonalen Transitzeit führt (West et al., 1980).

Die physiologische Kompensation einer akuten hypobaren Hypoxämie zeigt sich in milder bis moderater Hyperventilation, auch hypoxische ventilatorische Reaktion genannt (Basu et al., 1996; Luks et al., 2007; West, 2012). Diese bedingt jedoch, dass mit steigender Höhe der Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur (oxygen cost of breathing) steigt und die Atemleistung eines größeren Anteils der Atemreserve oder des maximal erreichbaren Atemzeitvolumens bedarf (Luks et al., 2007).

Die Hyperventilation führt durch einen sinkenden, arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $P_a\text{CO}_2$ ) zur nicht-kompensierten, respiratorischen Alkalose, die zur Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und somit initial zu stärkeren arteriellen Sauerstoffsättigungsabfällen in größeren Höhen führt (Luks, 2015; Luks et al., 2007). Die Linksverschiebung bewirkt eine verbesserte Sauerstoffbindung an Hämoglobin in den Kapillaren der Lunge, führt jedoch zu einer verminderten Abgabe des Sauerstoffs von den Erythrozyten an das periphere Gewebe. Bei längerem Verbleiben in größeren Höhen führen eine erhöhte 2,3-Bisphosphoglycerat-Produktion sowie die renale Kompensation der respiratorischen Alkalose zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, sodass nach ein bis zwei Tagen Aufenthalt in weniger als 5 000 m Höhe ein Zustand entsprechend dem auf Meereshöhe erreicht ist. Hält man sich längere Zeit in Höhen über 5 000 m auf, zeigt sich eine tatsächliche Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit persistierender Alkalose (Luks et al., 2007). Der durch die Hyperventilation sinkende  $P_a\text{CO}_2$  hemmt über Chemorezeptoren im Bereich der Carotiden und der Aorta, die das Atemzentrum im Mittelhirn aktivieren, den Atemantrieb und ist so ein limitierender Faktor für die Hyperventilation (Mortazavi et al., 2003).

Weiterhin wird die Hypoxämie abgemildert durch ein erhöhtes kardiales Schlagvolumen, eine Hämokonzentration, die bedingt ist durch einen milden diuretischen Effekt, sowie letztlich durch eine Hypoxämie-getriggerte Erythropoetin-Produktion und eine erhöhte Hämoglobinproduktion (Luks et al., 2007).

Bei längerem Aufenthalt in größeren Höhen kommt es außerdem zur hypoxischen, pulmonalen Vasokonstriktion, Steigerung oxidativer Enzyme und einer wachsenden Zahl von Kapillaren in der peripheren Muskulatur. Ursächlich hierfür sind u.a. Hypoxie-induzierte Faktoren, die auf den Sauerstoffgehalt in der Zelle reagieren und als Transkriptionsfaktoren an verschiedene Gene binden, und so z.B. die

Energieverwendung, den anaeroben Stoffwechsel, die Angiogenese, die pulmonale Vasodilatation, die Erythropoese und die Chemorezeptoren in den Carotiden beeinflussen (West, 2012).

## **1.4 Anatomische und physiologische Grundlagen**

### **1.4.1 Anatomischer Aufbau und Physiologie der Lunge**

Die Lunge kann in drei funktionelle Zonen unterteilt werden. Der luftleitende Teil, bestehend aus Bronchien, Bronchiolen, und die Pulmonalarterien und -venen sind für die Luft- und Blutverteilung in die terminalen Atemwegsabschnitte sowie ins Kapillarbett verantwortlich. In der Respirationszone findet der Gasaustausch statt. Diese besteht aus Alveolen und Kapillaren. Hier kommt es zum engen Kontakt zwischen der Atemluft und dem Blut, welche nur durch das Alveolarepithel, die Basalmembran sowie das kapilläre Endothel getrennt sind. Die zwischen beiden Abschnitten liegende Transitionszone besteht hauptsächlich aus den Alveolargängen (Weibel, 1973).

Der Gasaustausch von Sauerstoff ( $O_2$ ) und Kohlenstoffdioxid ( $CO_2$ ) erfolgt mittels Diffusion über die alveolo-kapilläre Membran. Diese besteht aus einem Surfactant-Film, Epithelzellen – auch Pneumozyten genannt –, der Basalmembran von Pneumozyten und Kapillarendothel sowie dem Kapillarendothel (Crapo et al., 1982). Entsprechend des 1. Fickschen-Diffusionsgesetzes ist der Gasfluss über eine Membran proportional zur Differenz des Partialdrucks des Gases und zur Diffusionsfläche sowie umgekehrt proportional zur Membrandicke, die der Diffusionsfläche entspricht (Kamaruddin et al., 1997).

### **1.4.2 Säure-Base-Haushalt**

Die S-förmige Sauerstoffbindungskurve beschreibt die Beziehung von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zur Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Der flache Verlauf der Sauerstoffbindungskurve führt dazu, dass auch bei abnorm starker Erniedrigung des  $P_{aO_2}$  eine hohe Sättigung des Hämoglobins im arterialisierten Blut bestehen bleibt. Die Sauerstoffbindungskurve kann sich abhängig vom pH-Wert verschieben, was zu einer Veränderung der Fähigkeiten der Sauerstoffaufnahme in der Lunge und -abgabe im peripheren Gewebe bewirkt. Die Rechtsverschiebung der Kurve führt zur verminderten Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Hierdurch wird die Aufnahme erschwert, die Abgabe jedoch erleichtert (Collins et al., 2015).

Die Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve bei einer Alkalose führt durch erhöhte 2,3-Bisphosphoglyceratkonzentrationen in Erythrozyten zu einer erhöhten

Sauerstoffaufnahme über die alveolo-kapilläre Membran in der Lunge, wobei die Sauerstoffabgabe vom Hämoglobin an die Gewebe erschwert ist. Kompensatorisch kommt es auf Höhen, die kleiner als 5 000 m sind, nach ein bis zwei Tagen durch eine erhöhte Produktion von 2,3-Bisphosphoglycerat und renale Kompensationsmechanismen zum Ausgleich der Alkalose und zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Als Resultat ist die Gesamtposition der Sauerstoffbindungskurve im Wesentlichen unverändert zu ihrer Position auf Meereshöhe. Auf Höhen größer als 5 000 m sind die durch die Alkalose verursachten Veränderungen irrelevant, da es durch weitere Hyperventilation zu einer manifesten Alkalose kommt, die zu einem Bestehenbleiben der Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve führt (Luks et al., 2007).

### **1.4.3 Entstehung von Dyspnoe**

Dyspnoe ist oft vergesellschaftet mit Situationen, in denen der Atemantrieb erhöht ist oder das Atmungssystem einer erhöhten mechanischen Belastung ausgesetzt ist. In diesen Situationen kommt es zum Empfinden von Luftnot, erhöhter Atemanstrengung oder -arbeit (Manning et al., 1995).

Laut Manning et al. ist Dyspnoe eine Folge von komplexen Interaktionen von Signalen des zentralen Nervensystems, autonomer Kerne im Bereich des Hirnstamms und des Motorcortex sowie verschiedener Mechanorezeptoren im Bereich der oberen Atemwege, der Lunge und der Brustwand. Bei COPD-Patienten tragen laut ihnen sowohl das Gefühl von vermehrter Atemanstrengung, als auch die Stimulation von Atemwegs- und Chemorezeptoren zur Entstehung von Dyspnoe bei (Manning et al., 1995). Sowohl bei Gesunden als auch bei pulmonal Vorerkrankten wird eine Zunahme der Luftnot bei steigendem  $P_aCO_2$  beobachtet (Adams et al., 1985). Der Effekt des  $P_aCO_2$  auf die Luftnot scheint durch die Veränderung des pH-Wertes und dessen Wirkung auf zentrale Chemorezeptoren zurückzuführen zu sein. Weiterhin führen Manning et al. aus, dass aufgrund von bei vielen COPD-Patienten auftretender, akuter oder chronischer Hypoxämie anzunehmen ist, dass diese nur einen kleinen Anteil an der Dyspnoe von COPD-Patienten hat. Es ist außerdem anzunehmen, dass Mechanorezeptoren der Lunge, die als Folge der Bronchokonstriktion bei COPD-Patienten mit konsekutiv erhöhtem Atemwegswiderstand die Veränderung des transmuralen Drucks über den Atemwegswänden registrieren, das Empfinden von Dyspnoe auslösen. Die durch die Bronchokonstriktion zunehmende Belastung der Atemmuskulatur wird durch Rezeptoren im Bereich von Sehnen, Gelenken und

Muskeln der Brustwand registriert, was ebenfalls zur Entstehung von Dyspnoe führt. Auch Mechanorezeptoren im Bereich der oberen Atemwege und im Gesicht modifizieren das Gefühl von Dyspnoe (Manning et al., 1995).

## **1.5 Das Krankheitsbild COPD**

### **1.5.1 Definition**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist eine häufige vermeidbare und behandelbare Erkrankung. Typisch sind persistierende respiratorische Symptome und die Limitation des Luftflusses, die ausgelöst werden durch Pathologien auf Ebene der luftleitenden Strukturen und/oder Alveolen. Bedingt sind diese Pathologien überwiegend durch häufige Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Partikeln oder Gasen (Vogelmeier et al., 2018).

Eine durch Noxen bedingte chronische Inflammation führt zu strukturellen Umbauprozessen, zur Verengung der kleinen Atemwege (Obstruktion), Zerstörung des Lungenparenchyms – dem Emphysem – sowie zur mukoziliären Dysfunktion. Die dauerhafte Einschränkung des Luftflusses, die charakterisierend für die COPD ist, wird durch verschiedene Faktoren verursacht. Zum einen spielen Erkrankungen der kleinen Atemwege (obstruktive Bronchiolitis) sowie die Destruktion des Lungenparenchyms (Emphysem), zum anderen auch individuelle Faktoren eine Rolle (Vogelmeier et al., 2017).

Der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist das inhalative Zigarettenrauchen. Weitere Risikofaktoren stellen das Zigarren-, Pfeifen- und Wasserpfeifen-Rauchen dar (She et al., 2014). Die passive Exposition gegenüber Zigarettenrauch kann ebenfalls zu respiratorischen Symptomen und einer COPD führen. Es können jedoch auch Nichtraucher eine chronische Obstruktion der Atemwege entwickeln (Lamprecht et al., 2011). Die berufliche Exposition gegenüber organischen und anorganischen Stäuben, chemischen Arbeitsstoffen und Dämpfen sind unterschätzte Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD (Paulin et al., 2015). Weiterhin kann Luftverschmutzung in geschlossenen Räumen, z.B. bedingt durch Kohleöfen, zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer COPD führen (Gan et al., 2013). Gesondert genannt seien hier die chronisch obstruktive Bronchitis oder das Emphysem von Bergleuten unter Tage im Steinkohlebergbau, die als Berufskrankheit unter der BK Nr. 4111 geführt wird. Als genuiner Faktor kann außerdem eine genetische Prädisposition



vorliegen, wie z.B. bei einem Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel (Vogelmeier et al., 2018).

Typische Symptome einer COPD sind Dyspnoe, chronischer Husten und Auswurf (Vogelmeier et al., 2017). Für die Diagnosestellung sind die Durchführung einer ausführlichen Anamnese (Berufs-/Expositionsanamnese), die Erfassung charakteristischer Symptome sowie die Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung notwendig (Vogelmeier et al., 2018).

### **1.5.2 Typische Veränderungen in der Lungenfunktionsdiagnostik**

Zu den Diagnosekriterien der COPD gehört ein vermindertes Luftvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert ausgeatmet werden kann. Lungenfunktionell ist dies das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde der Expiration ( $FEV_1$ ). Als Hauptdiagnosekriterium gilt, dass das Verhältnis von  $FEV_1$  zur forcierten Vitalkapazität (FVC) – auch Tiffeneau-Index genannt – nach Gabe von Bronchodilatoren unter 0,7 liegt oder kleiner als die untere Normgrenze, die abhängig von Alter und Ethnie ist, ist (Vogelmeier et al., 2018). Anhand der nach Einnahme von inhalativen Bronchodilatoren gemessenen  $FEV_1$  werden durch die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) verschiedene Schweregrade der COPD charakterisiert. GOLD Stadium 1, bezeichnend für eine milde Erkrankung, wird definiert durch eine  $FEV_1$ , die größer oder gleich 80 % des Sollwertes ist. GOLD Stadium 2 entspricht einer moderaten Erkrankung und wird definiert durch eine  $FEV_1$  kleiner 80 % und größer oder gleich 50 % des Sollwertes. GOLD Stadium 3, entsprechend einer schweren Erkrankung, wird definiert als eine  $FEV_1$  kleiner 50 % und größer oder gleich 30 % des Sollwertes. Die sehr schwere Erkrankung, GOLD Stadium 4, wird definiert durch eine  $FEV_1$  kleiner 30 % des Sollwertes (Woodruff et al., 2016).

Seit 2018 wird zur Einschätzung der COPD die bereits zuvor genutzte GOLD-Klassifikation um eine Einteilung in die Gruppen A bis D in Abhängigkeit von in der Vergangenheit aufgetretenen Exazerbationen sowie der Symptomatik – gemessen mittels validierter Fragebögen – erweitert. Patienten der Gruppen A und B haben demnach ein geringes Exazerbationsrisiko, die der Gruppen C und D ein hohes Exazerbationsrisiko. Außerdem ist eine Einteilung von COPD-Patienten in Subgruppen entsprechend gemeinsamer klinischer Charakteristika möglich (Vogelmeier et al., 2018).

Eine Zerstörung der Alveolen und/oder der Kapillaren führt zum Verlust der alveolären und/oder kapillären Gasaustauschoberfläche. Dadurch wird die Diffusion von  $O_2$  über

die alveolo-kapilläre Membran erschwert (Hughes et al., 2012). Als Indikator für die Gasaustauschkapazität der Lunge dient die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid ( $K_{CO}$ ) (Kaminsky et al., 2007).

Die Ausprägungen der Obstruktion, die mittels  $FEV_1$  gemessen wird, und des Lungenemphysems, das u.a. mittels  $K_{CO}$ -Messung dargestellt wird, sind bei COPD-Patienten sehr unterschiedlich. Früher wurden COPD-Patienten häufig nach ihrem äußeren Erscheinungsbild eingeteilt. Patienten mit überwiegender Emphysem-Komponente, die in der Lungenfunktionsdiagnostik vorwiegend ein erhöhtes RV haben, bei denen blutgasanalytisch eine pulmonale Insuffizienz sowie eine pulmonale Kachexie besteht, wurden als sogenannte „pink puffer“ bezeichnet. Patienten mit im Vordergrund stehender Obstruktion, somit erniedrigter  $FEV_1$ , ventilatorischer Insuffizienz, Zyanose und meist bestehender Adipositas wurden als „blue bloater“ bezeichnet (Köhler et al., 2010).

### **1.5.3 Komorbiditäten**

Begleitend zur COPD treten mit hoher Prävalenz ein oder mehrere Komorbiditäten auf, die Auswirkungen auf den Gesundheitsstatus und die Mortalität haben (Burgel et al., 2013; Cavailles et al., 2013; Sundh et al., 2015). Hier werden nur die für diese Arbeit relevanten genannt.

Sehr häufig werden kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und psychische Erkrankungen (z.B. Angststörungen und Depression) begleitend beschrieben (Burgel et al., 2013).

Raucher haben ein hohes Risiko – ebenso wie an COPD – an kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. der koronaren Herzerkrankung) zu erkranken. Somit erklärt sich, dass diese Erkrankungen häufig parallel auftreten (Cavaillès et al., 2013; de Miguel Díez et al., 2013).

Bei COPD-Patienten kommt es zur systemischen Inflammation, die ursächlich ist für eine pulmonale und systemische Endotheldysfunktionen. Ebenso führt diese durch Beeinflussung der Gerinnungsfaktoren zu einem prokoagulatorischen Zustand. Endotheldysfunktion, Koagulopathie und Inaktivität – auch Virchow'sche Trias genannt – führen vor allem während einer Exazerbation zu einem erhöhten Thromboembolierisiko (Cavaillès et al., 2013).

Durch das Remodelling pulmonaler Gefäße aufgrund der chronischen Inflammation, der Koagulopathie, der Endotheldysfunktion sowie der hypoxischen Vasokonstriktion kann es im Verlauf der Erkrankung zur pulmonalen Hypertonie kommen. Sie führt zur

vermehrten Dyspnoe sowie einer Verschlechterung des Gasaustausches (Cavaillès et al., 2013). Dyspnoe wiederum ist häufig assoziiert mit einem reduzierten Aktivitätslevel, was die körperliche Belastbarkeit weiter reduziert (Polkey et al., 2006).

#### **1.5.4 COPD-relevante Aspekte für die Flugmedizin**

Der Kabineninnendruck in Passagierflugzeugen liegt nicht bei einem Druck von Normalnull, sondern bei mindestens 565 mmHg, was einer Höhe von 2 438 m über NN entspricht. Dies führt bei allen Passagieren – wie in Kapitel 1.2 beschrieben – während einer Flugreise zur hypobaren Hypoxämie (Muhm et al., 2007). Bei gesunden Menschen führt der erniedrigte arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $P_{aO_2}$ ) nur zu einer geringen Reduktion der Sauerstofftransportkapazität, da der  $P_{aO_2}$  auf dem flachen Teil der Sauerstoffbindungskurve liegt (Mortazavi et al., 2003). Insbesondere Menschen mit kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für medizinische Notfälle während eines Fluges, da sie häufig begrenzte Möglichkeiten zur respiratorischen Kompensation haben (Dine et al., 2008). Häufig haben diese bereits einen erniedrigten Baseline- $P_{aO_2}$ , weshalb der verminderte barometrische Druck zum dramatischen Abfall der Sauerstoffsättigung führen kann (Mortazavi et al., 2003).

Wie bereits in Kapitel 1.3.2 beschrieben gehören zu den Kompensationsmechanismen die Erhöhung des Atemminutenvolumens, eine Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses durch hypoxische Vasokonstriktion in Kombination mit einer erhöhten Herzfrequenz und somit des Herzzeitvolumens. Patienten mit einer pulmonalen Vorerkrankung sind häufig nicht in der Lage das Atemminutenvolumen zu erhöhen, da es bereits in Ruheatmung erhöht ist (Dine et al., 2008). Zudem kommt es bei Patienten, deren  $P_{aO_2}$  bereits auf Meereshöhe erniedrigt ist, in der Höhe zu einer noch stärkeren Verminderung des  $P_{aO_2}$  und somit entsprechend der Sauerstoffbindungskurve sehr niedrigen Sauerstoffsättigung (Aerospace Medical Association et al., 2003). Dies wird durch körperliche Belastung während eines Fluges noch einmal verstärkt.

Eine Erhöhung des kardialen Schlagvolumens durch Steigerung der Herzfrequenz bewirkt einen vermehrten Sauerstoffbedarf des Myokards (Gong, 1992). Dies kann bei Patienten mit einer verminderten kardialen Reserve je nach Komorbiditäten, Symptome oder eine kardiale Dekompensation bedingen (Aerospace Medical Association et al., 2003).

Eine niedrige Luftfeuchtigkeit im Kabineninneren, die typischerweise bei 10 bis 20 % liegt, kann ebenso zu vermehrten respiratorischen Symptomen bzw. Exazerbationen führen (Aerospace Medical Association et al., 2003).

Menschen, die begleitend zur COPD ein bullöses Lungenemphysem haben, haben durch die intrathorakale Gasexpansion bei niedrigerem, barometrischem Druck zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pneumothorax. Das Gasvolumen in einer nicht-angeschlossenen Bulla erhöht sich um 30 % bei Aufstieg von Meereshöhe auf eine Höhe von 8 000 ft (Mortazavi et al., 2003).

Abgesehen von der hypobaren Hypoxämie während eines Fluges muss auch die geographische Höhe von Flughäfen, an denen es zu Zwischenlandungen kommt oder die das Ziel für den Passagier darstellen, berücksichtigt werden. So werden Passagiere, die in der Flugzeugkabine eine Hypoxämie entwickeln, diese auch an Destinationen in großen Höhen, wie z.B. Mexico City (2 239 m) oder Bogotá (2 640 m) entwickeln (Johnson, 2003).

Außerdem können körperliche Belastungen vor und nach einem Flug die Entwicklung von Dyspnoe und die Verschlechterung von respiratorischen Symptomen begünstigen. Hierzu gehören z.B. das Tragen von schwerem Gepäck, lange Wegstrecken zum Gate oder Gepäckband sowie die Notwendigkeit aufgrund von kurzen Umsteigezeiten Strecken sehr schnell zurücklegen zu müssen (Akerö et al., 2005).

## **1.6 Testverfahren zur Flugtauglichkeit bei Lungenerkrankungen**

### **1.6.1 Hypoxie-Inhalations-Test**

Eine Hypoxämie kann durch zwei verschiedene Mechanismen herbeigeführt werden. Die normobare Hypoxämie resultiert aus einer Verminderung der inspirierten Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ ), die hypobare Hypoxämie aus der Verringerung des barometrischen Drucks (Conkin et al., 2008).

Der Hypoxie-Inhalations-Test (HAST) ist ein einfacher Test, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypoxie in höheren Höhen zu untersuchen (Dine et al., 2008). Er simuliert den niedrigeren Sauerstoffpartialdruck in der Inspirationsluft einer Flugzeugkabine entsprechend einer Höhe von 2 438 m. Erreicht wird dieser Zustand durch 20-minütige Inspiration eines Gasgemisches, das einen Sauerstoffanteil von 15,1 % enthält, entsprechend einer eingeatmeten Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ ) von 0.151 (Dillard et al., 1995; Kelly et al., 2008), was zur normobaren Hypoxämie führt (Conkin et al., 2008).

Die zusätzliche Sauerstoffgabe während eines Fluges wird empfohlen, wenn der  $P_{aO_2}$  während des HAST unter 50 - 55 mmHg (Aerospace Medical Association et al., 2003; British Thoracic Society Standards of Care, 2002) oder die Sauerstoffsättigung unter 85 % fällt (Ahmedzai et al., 2011).

### **1.6.2 Unterdruckkammer**

Die Simulation einer Höhenexposition mittels Unterdruckkammer führt zur hypobaren Hypoxämie. Bedingt wird dies durch Absenkung des Umgebungsdrucks und nicht wie beim HAST durch eine verminderte inspirierte Sauerstofffraktion. Die Absenkung des Umgebungsdrucks bedeutet, dass die Gaspartialdrücke bei gleichbleibender Fraktion der einzelnen sich in der Luft befindlichen Gase erniedrigt sind (Christensen et al., 2000).

## **1.7 Richtlinien zur Flugtauglichkeit von Patienten mit chronischen, pulmonalen Erkrankungen**

Der reduzierte Luftdruck in Flugzeugkabinen kann bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen zur signifikanten Hypoxämie und daraus resultierenden Problemen mit der Atmung führen. Es ist daher wichtig vor einer Flugreise die Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe während des Fluges möglichst sicher vorhersehen zu können (Edvardsen et al., 2012).

Es gibt hierfür unterschiedliche Empfehlungen verschiedener Gesellschaften, die im Folgenden dargestellt werden.

In ihren Richtlinien von 1995 empfiehlt die American Thoracic Society (ATS) einen  $P_{aO_2}$ -Zielwert während des Fliegens für COPD-Patienten, der konstant über 50 mmHg liegt. Passagiere, die bereits einer Langzeitsauerstofftherapie unterliegen, sollen während eines Fluges eine um ein bis zwei Liter höhere Sauerstoffinsufflation erhalten als auf Meereshöhe. Passagiere ohne Komorbiditäten, die bereits ohne zusätzliche Sauerstoffgabe ohne Auftreten von Zwischenfällen geflogen sind und sich verglichen mit vorherigen Flügen klinisch stabil darstellen, können mit einem geringen Risiko erneut ohne zusätzlichen Sauerstoff fliegen. COPD-Patienten, bei denen die Testung mittels HAST erwogen werden sollte, sind solche mit durch Hypoxämie beeinflussten, koexistenten Bedingungen. Hierzu zählen z.B. eine koronare Herzerkrankung in der Eigenanamnese, Patienten mit manifesten Symptomen während früherer Flüge, solche, die sich gerade in der Erholung einer akuten Exazerbation befinden, sowie Patienten,

die unter Sauerstoffzufuhr eine Hypoventilation entwickeln (American Thoracic Society, 1995).

Die Aerospace Medical Association (AMA) veröffentlichte 1996 medizinische Richtlinien zur Flugtauglichkeit sowie eine zweite Auflage 2003. Hier kommt in Bezug auf pulmonale Erkrankungen dem  $P_{aO_2}$  vor dem Flug ( $P_{aO_2\text{Ground}}$ ) als Prädiktor für den  $P_{aO_2}$  auf Flughöhe ( $P_{aO_2\text{Alt}}$ ) die wichtigste Bedeutung zu. Bei einem stabilen  $P_{aO_2\text{Ground}} > 70$  mmHg wird davon ausgegangen, dass eine Sauerstofftherapie während des Fluges nicht notwendig sein wird. Ein niedrigerer  $P_{aO_2\text{Ground}}$  kann eine Sauerstofftherapie während des Fluges notwendig machen. Ein aufwendigerer Test, um die Flugtauglichkeit eines lungenkranken Passagiers zu evaluieren, besteht in der Durchführung des HAST, wobei bei einem  $P_{aO_2} < 55$  mmHg während des Tests die Sauerstofftherapie während eines Fluges erwogen werden soll. Ebenfalls soll bei pathologischer Lungenfunktionsuntersuchung, wie z.B. eingeschränkter  $FEV_1$ , Vitalkapazität (VC) und Diffusionskapazität  $< 50$  % vom Soll und bei ausgeprägter Dyspnoe nach dem Laufen von 50 Yards (45.72 m) oder nach dem Steigen von 10 bis 12 Treppenstufen eine weitere Evaluation mit o.g. Testverfahren erfolgen (Aerospace Medical Association et al., 1996; Aerospace Medical Association et al., 2003).

Laut den Richtlinien der Canadian Thoracic Society von 1998 sollen Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Hypoxämie während des Fluges evaluiert werden. Hierzu gehören Patienten mit einem  $P_{aO_2\text{Ground}} < 70$  mmHg, da ihr vorausgesagter  $P_{aO_2\text{Alt}}$  bei 50 bis 55 mmHg oder weniger liegt. Ebenso sollen hyperkapnische Patienten ( $P_{aCO_2} > 45$  mmHg), Patienten mit bekannter COPD oder restriktiver Lungenerkrankung, Patienten, die einer Langzeit-Sauerstofftherapie unterliegen, solche, die bereits während eines Fluges Symptome hatten, die auf eine Hypoxämie zurückzuführen sind, Patienten mit kürzlich stattgehabter Exazerbation einer Lungenerkrankung und solche mit Begleiterkrankungen, die die Hypoxämie verschlimmern könnten, weitergehend untersucht werden. Zu dieser Untersuchung zählen die klinische Untersuchung, Blutgasanalysen, Lungenfunktionstests und eine spezialisierte Testung, die bei Patienten mit einem hohen Risiko und solchen, die bereits symptomatisch während eines Fluges waren, angewendet werden soll. Zu dieser Testung gehören der HAST sowie die Flugsimulation in einer Unterdruckkammer. Anhand des  $P_{aO_2\text{Ground}}$  wird das weitere Procedere festgelegt. Bei einem  $P_{aO_2\text{Ground}}$  von 60 - 70 mmHg sollen anhand weiterer Parameter die Möglichkeit der Kompensation der Hypoxämie mittels Hyperventilation eingeschätzt werden. Patienten,

bei denen eine Hypoxämie während des Fluges wahrscheinlich ist, sollen mit supplementärem Sauerstoff fliegen. Ist sich der evaluierende Arzt unsicher, wird die Durchführung eines HAST empfohlen. Die Menge der Sauerstoffinsufflation hängt davon ab, ob der Patient bereits einer Langzeitsauerstofftherapie unterliegt. Tut er dies nicht, wird die Insufflation von 2 l O<sub>2</sub>/min empfohlen. Besteht bereits eine LTOT, soll die Sauerstoffflussrate um 1 bis 3 l/min erhöht werden (Lien et al., 1998).

Die British Thoracic Society (BTS) gab 2002 Empfehlungen zur Flugtauglichkeit heraus, wobei diese aus einer zweistufigen Diagnostik resultieren. Die erste Stufe beinhaltet die Messung des SpO<sub>2</sub> auf Meereshöhe und die Evaluation verschiedener Risikofaktoren. Zu den Risikofaktoren gehören Hyperkapnie, eine FEV<sub>1</sub> < 50 %, Lungenkarzinome, restriktive Lungenerkrankungen (inkl. Parenchymerkrankungen, muskuloskelettale Erkrankungen), NIV-Pflichtigkeit, cerebrovaskuläre und kardiale Erkrankungen sowie stattgehabte Exazerbationen chronischer Lungen- oder kardialer Erkrankung innerhalb der letzten sechs Wochen (British Thoracic Society Standards of Care, 2002).

*Tabelle 1: Ergebnisse der initialen Untersuchung. Flugtauglichkeit nach BTS 2002 (British Thoracic Society Standards of Care, 2002)*

Untersuchungsergebnis	Empfehlung
SpO <sub>2</sub> Ground > 95 %	Kein O <sub>2</sub> notwendig
SpO <sub>2</sub> Ground 92 - 95 % ohne Risikofaktor	Kein O <sub>2</sub> notwendig
SpO <sub>2</sub> Ground 92 - 95 % mit Risikofaktor	HAST mit kapillärer/arterieller BGA
SpO <sub>2</sub> Ground < 92 %	O <sub>2</sub> notwendig
LTOT	Erhöhte O <sub>2</sub> -Flussrate während des Fluges

*Anmerkung: SpO<sub>2</sub>Ground = Sauerstoffsättigung am Boden, O<sub>2</sub> = Sauerstoff, HAST = Hypoxia altitude simulation test, BGA = Blutgasanalyse, LTOT = Langzeitsauerstofftherapie.*

*Tabelle 2: Ergebnisse des HAST. Flugtauglichkeit nach BTS 2002 (British Thoracic Society Standards of Care, 2002)*

HAST-Ergebnisse	Empfehlung
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> > 7.4 kPa (> 55 mmHg)	Kein O <sub>2</sub> notwendig
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> 6.6 - 7.4 kPa (50 - 55 mmHg)	Grenzwertig; ein Gehtest kann hilfreich sein
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> < 6.6 kPa (< 50 mmHg)	O <sub>2</sub> notwendig (2 l O <sub>2</sub> /min)

*Anmerkung: HAST = Hypoxia altitude simulation test, P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck, O<sub>2</sub> = Sauerstoff, kPa = Kilopascal, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule.*

Als Grundlage für die Empfehlungen dienen der BTS drei Prozeduren, um die Flugtauglichkeit von Passagieren zu testen. Hierzu gehören der 50-Meter-Gehtest, die Vorhersage der Hypoxämie während des Fliegens durch Berechnungen sowie der HAST (British Thoracic Society Standards of Care, 2002).

Der 50-Meter-Gehtest ist ein einfach durchzuführender Test, der jedoch nicht validiert ist. Er bildet die Fähigkeit einer Erhöhung des Atemminutenvolumens und des kardialen Outputs als Antwort auf eine körperliche Belastung ab und ist somit ein guter Test der kardiorespiratorischen Reserve. Die BTS empfiehlt die Durchführung des Gehtests, wenn der HAST grenzwertig ausfällt. Kommt es während des Tests zu moderaten bis schweren respiratorischen Symptomen, sollte die Sauerstoffzufuhr während eines Fluges erwogen werden. Nicht brauchbar ist dieser Test bei Patienten, deren Mobilität aufgrund von muskuloskelettalen Erkrankungen eingeschränkt ist, insbesondere aber bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (British Thoracic Society Standards of Care, 2002).

Bei der Vorhersage einer Hypoxämie während des Fliegens durch Berechnungen bezieht sich die BTS auf die Untersuchungen von Apte et al. 1990 (Apte et al., 1990), Dillard et al. 1993 (Dillard et al., 1993), Dillard et al. 1989 (Dillard et al., 1989), Gong et al. 1984 (Gong et al., 1984) und Henry et al. 1973 (Henry et al., 1973). Die Gleichungen werden fast ausschließlich von COPD-Patienten, bei denen der  $P_{aO_2}$  in einer Unterdruckkammer oder während simulierter Höhe mittels Atmung von 15 % Sauerstoff gemessen wurde, abgeleitet. Die Messung der  $FEV_1$  konnte hier die Vorhersagegenauigkeit erhöhen (Dillard et al., 1989; Dillard et al., 1993). Hieraus ergibt sich die Empfehlung, dass bei einem  $SpO_2$ Ground > 95 % keine Sauerstoffzufuhr und bei einem  $SpO_2$ Ground < 92 % die Sauerstoffzufuhr notwendig ist (British Thoracic Society Standards of Care, 2002).

Beim HAST gilt für die zusätzliche Sauerstoffzufuhr während des Fliegens als maßgebend, dass der  $P_{aO_2}$  < 6.6 kPa (< 50 mmHg) oder der  $SpO_2$  < 85 % beträgt (British Thoracic Society Standards of Care, 2002).

Die aktuellsten Richtlinien zur Flugtauglichkeit gab die BTS 2011 heraus. Es wird beschrieben, dass mehrere Studien einen Mangel an zuverlässiger Vorhersagekraft von Hypoxämie oder Komplikationen während des Fliegens mittels Ruhe- $P_{aO_2}$ Ground oder  $FEV_1$  gezeigt hatten, weshalb letztlich die  $SpO_2$  nicht mehr in die Flugtauglichkeitsbestimmung eingeht. Beide Parameter dienen lediglich der Bestimmung des klinischen Schweregrads der Erkrankung (Akerö et al., 2008; Christensen et al., 2000; Coker et al., 2007; Robson et al., 2000; Schwartz et al., 1984). Darüber hinaus seien auch Vorerfahrungen der Patienten während des Fliegens, die Flugdauer, die Destination sowie die Zeitspanne zur letzten Exazerbation von Bedeutung. Eine weiterführende Evaluation wird bei Patienten mit erhöhtem Risiko



sowie erhöhter Besorgnis seitens des Arztes empfohlen. Bei Patienten mit komplexen Grunderkrankungen kann die Evaluation der Flugtauglichkeit mittels Messung in einer Unterdruckkammer erfolgen. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von respiratorischen Symptomen während des Fliegens haben COPD-Patienten – ähnlich wie von der ATS 1995 beschrieben –, die im Rahmen früherer Flugreisen signifikante Symptome entwickelt haben, an einer schweren COPD ( $FEV_1 < 30\%$ ) oder einem Lungenemphysem leiden, eine schwere restriktive Lungenerkrankung ( $VC < 1\text{ l}$ ) inkl. Hypoxämie und/oder Hyperkapnie haben, Komorbiditäten aufweisen, die durch Hypoxämie negativ beeinflusst werden, innerhalb der vergangenen sechs Wochen aufgrund einer akuten Lungenerkrankung in stationärer Behandlung waren, unter einer pulmonalen Tuberkulose leiden, einen Pneumothorax oder ein erhöhtes Risiko für oder eine stattgehabte Thromboembolie haben, sowie Patienten, die bereits einer Langzeitsauerstofftherapie, CPAP- oder NIV-Therapie unterliegen. Als nicht flugfähig zählen Patienten mit einer Langzeitsauerstofftherapie mit einer Flussrate, die  $4\text{ l O}_2/\text{min}$  überschreitet, einer infektiösen Tuberkulose, einem älterem Pneumothorax, jedoch weiter bestehendem Luftleck sowie Patienten mit Hämoptysen (Ahmedzai et al., 2011). Basierend auf dem HAST werden Empfehlungen für die Sauerstoffnutzung während des Fluges gegeben:

*Tabelle 3: Flugtauglichkeit nach BTS 2011 (Ahmedzai et al., 2011)*

HAST-Ergebnis	Empfehlung
$P_{aO_2} \geq 6.6\text{ kPa}$ ( $> 50\text{ mmHg}$ ) oder $SpO_2 \geq 85\%$	Kein $O_2$ notwendig
$P_{aO_2} < 6.6\text{ kPa}$ ( $< 50\text{ mmHg}$ ) oder $SpO_2 < 85\%$	$O_2$ -Insufflation von $2\text{ l/min}$

Anmerkung:  $P_{aO_2}$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $SpO_2$  = Sauerstoffsättigung,  $O_2$  = Sauerstoff,  $kPa$  = Kilopascal,  $mmHg$  = Millimeter Quecksilbersäule,  $l$  = Liter.

Nicht mehr mit berücksichtigt wird hier im Vergleich zu den Empfehlungen von 2002 die Durchführung eines 50-Meter-Gehtests in Grenzfällen, da laut einer Studie von Coker 2007 diese Methoden selbst von Spezialisten nur in  $10\%$  der Fälle durchgeführt wird (Coker et al., 2007). Ergänzt wird 2011 zur Bewertung der Flugtauglichkeit mittels HAST neben der Einschätzung nach  $P_{aO_2}$  die Bewertung mittels  $SpO_2$ . Außerdem wird die Menge der Sauerstoffgabe quantifiziert (Ahmedzai et al., 2011).

Insgesamt ist es laut Ahmedzai/BTS 2011 schwierig einen Parameter bzw. Formeln oder Untersuchungen zu finden, die die Flugtauglichkeit eines Passagiers adäquat darstellen können, wobei der HAST weiterhin als bevorzugter Test dient (Ahmedzai et al., 2011).

## **1.8 Sauerstoffbereitstellung während einer Flugreise**

Verschiedene Fluggesellschaften haben sehr unterschiedliche Richtlinien bezüglich der Möglichkeit der Bereitstellung von zusätzlichem Sauerstoff während einer Flugreise für pulmonal vorerkrankte Passagiere. Im Folgenden werden exemplarisch die Bereitstellungsmöglichkeiten mehrerer großer Fluggesellschaften dargestellt, um die Heterogenität der Vorgehensweisen zu verdeutlichen. Alle folgenden Informationen dieses Kapitels wurden von der European Lung Foundation bezogen (European Lung Foundation, 2019).

Air France ermöglicht die Bereitstellung von Demand-Systemen während eines Fluges gegen eine Gebühr. Liegt der Sauerstoffbedarf unter 2.8 l/min, wird kein medizinisches Zertifikat zur Nutzung dieses Equipments benötigt. Es ist zudem erlaubt einen eigenen Sauerstoffkonzentrator zu benutzen, wobei innerhalb der Flugzeuge kein Aufladen des Akkus möglich ist, sodass der Betrieb über den Akku während des gesamten Fluges gewährleistet sein muss. Es sind zudem durch die Fluggesellschaft nur bestimmte Geräte für die Nutzung autorisiert.

American Airlines stellt keinen supplementären Sauerstoff zur Verfügung. Es können nur eigene Sauerstoffkonzentratoren bestimmter Hersteller benutzt werden.

Für einen innereuropäischen Kurzstreckenflug mit British Airways muss ein passagiereigenes Sauerstoffgerät (Zylinder oder Konzentrator) vorhanden sein. Es sind nur Sauerstoffkonzentratoren bestimmter Hersteller zulässig. Auf Langstreckenflügen wird kostenlos supplementärer Sauerstoff zur Verfügung gestellt. Dies ist auf einen Passagier pro Flugzeug limitiert.

Easy Jet stellt keinen Sauerstoff für seine Passagiere bereit. Die Nutzung von passagiereigenen, kleinen Sauerstoffzylindern ist bis zu einer bestimmten Größe sowie einer Anzahl von zwei Zylindern erlaubt. Ebenso können passagiereigene Sauerstoffkonzentratoren genutzt werden.

Auf Flügen der Lufthansa ist es nicht erlaubt seine eigene Sauerstoffflasche mit an Bord zu nehmen. Sauerstoffkonzentratoren, die entsprechend der Federal Aviation Administration (FAA) geprüft sind, dürfen mit in die Flugzeugkabine gebracht werden. Die Kosten für die Bereitstellung von supplementärem Sauerstoff betragen auf kontinentalen Flügen 150 €, auf interkontinentalen Flügen 300 € pro Flug.

Ryanair stellt für 50 € bzw. 50 £ supplementären Sauerstoff mit einer Flussrate von 2 bis 4 l/min zur Verfügung. Bestimmte Modelle von persönlichen Sauerstoffkonzentratoren können während eines Flugs verwendet werden. Eine

Auflademöglichkeit für den Akku besteht nicht, sodass der Passagier selbst für die ausreichende Länge der Akkulaufzeit verantwortlich ist. Passagiere, die eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr über 250 Minuten benötigen, dürfen nicht mit Ryanair fliegen.

In der Regel muss der Passagier bis spätestens 48 Stunden vor Abflug mit der Fluggesellschaft bezüglich der Sauerstoffversorgung während eines Fluges in Kontakt treten. Es ist meist erforderlich vor einer Flugreise ein Zertifikat vorzulegen, das die medizinische Flugtauglichkeit des Patienten sowie die Notwendigkeit der supplementären Sauerstoffnutzung während eines Flugs bescheinigt.

## **1.9 Zielsetzung der Arbeit**

Flugreisen stellen für Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen ein besonderes Risiko dar, da üblicherweise der Kabineninnendruck eines Flugzeugs einer Höhe von bis zu 2 438 m entspricht und es so zur Hypoxämie kommen kann bzw. eine bereits aufgrund einer pulmonalen Grunderkrankung bestehende Hypoxämie verstärkt wird. Diese Kabinendruckhöhe entspricht in etwa der Situation einer Sauerstoffkonzentration der Luft auf Meereshöhe von 15 % (Akerö et al., 2005; Dillard et al., 1991; Dillard et al., 1989; Edvardsen et al., 2011; Mohr, 2008; Stoller, 2000).

Das Gefährdungspotential und die Flugtauglichkeit anhand von Ruhewerten vor einem Flug zu bestimmen ist unsicher (Akerö et al., 2008; Bradi et al., 2009). Leitlinien zu Flugreisen bei pneumologischen Erkrankungen (Chetta et al., 2007; Lien et al., 1998; Mortazavi et al., 2003) sind aufgrund fehlender Daten sehr heterogen bzw. beruhen auf dem Empfehlungsgrad D (Expertenmeinung).

Viele im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patienten, die an COPD erkrankt sind und häufiger fliegen, berichten, dass der Flug selbst meist gut toleriert wird. Nach dem Landen am Boden treten jedoch häufig erhebliche Probleme mit deutlicher Luftnot auch bei geringer Belastung auf.

Pathophysiologisch beruht dieses Phänomen vermutlich darauf, dass es während des Fluges zur Kompensation der Hypoxämie durch Hyperventilation kommt, was sich in einem Abfall des Kohlendioxidgehaltes im Blut ( $P_aCO_2$ ) widerspiegelt (Akerö et al., 2005; Polkey et al., 1997; Roussos et al., 2003; Schönhofer et al., 1995). Die Mehrventilation führt zur Überlastung der bereits durch die Grunderkrankung belasteten Atemmuskulatur. Zur Erholung dieser kommt es in der Regel nach der Landung nicht, da am Zielflughafen erneut größere Wegstrecken zurückgelegt werden müssen. Dies führt zur Aggravation der Erschöpfung der Atempumpe. Klinisch zeigt sich die

vermehrte Erschöpfung der Atemmuskulatur in einer kompensatorischen Hypoventilation mit Hyperkapnie und konsekutiver Hypoxämie (Bégin et al., 1990; Roussos et al., 2003).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen einer dreistündigen Flugsimulation in einer Unterdruckkammer auf die Ausdauerbelastungsfähigkeit von COPD-Patienten zu messen. Bisher gibt es keine Untersuchungen, die dieser Fragestellung nachgegangen sind.

Die Untersuchung könnte erhebliche Konsequenzen für Patienten haben, wenn sich die Hypothese, dass durch eine Flugreise die Ausdauerleistung abnimmt, bestätigt. Dann müsste vor allem Patienten mit bereits belasteter oder überlasteter Atempumpe empfohlen werden entweder mit Sauerstoff zu fliegen oder direkt nach dem Flug eine längere Ruhepause einzulegen bevor die weitere Reise angetreten wird.

Zudem wird in dieser Arbeit untersucht, ob es Parameter gibt, die die Flugtauglichkeit von COPD-Patienten valide vorhersagen können. Bislang gilt diesbezüglich als Goldstandard die zeitaufwändige und nicht flächendeckend verfügbare Messung in einer Unterdruckkammer. Die Evaluation der Flugtauglichkeit anhand von vor einer Flugreise erhobener Parameter würde zu einer deutlichen Erleichterung für COPD-Patienten führen.

Daraus ergeben sich folgende Hypothesen:

Hypothesenkomplex I:

- Eine 180-minütige Flugsimulation geht mit einer verringerten Belastungsfähigkeit von COPD-Patienten, gemessen mittels 6MWD, einher.
- Eine 180-minütige Flugsimulation geht bei COPD-Patienten mit bereits bestehender Überlastung der Atemmuskulatur und etablierter NIV-Therapie mit einer größeren Verringerung der 6MWD einher als bei COPD-Patienten ohne NIV-Therapie.
- Eine 180-minütige Flugsimulation geht bei COPD-Patienten mit einem formal positivem HAST mit einer größeren Verringerung der 6MWD einher als bei COPD-Patienten mit negativem HAST.

Hypothesenkomplex II:

- Eine 180-minütige Flugsimulation geht mit einem erhöhten Wert der BORG-Dyspnoe-Skala während der Flugsimulation einher.

- Eine 180-minütige Flugsimulation geht mit einer fallenden  $\text{SpO}_2$  während der Flugsimulation einher im Vergleich mit vor und nach Flugsimulation gemessener  $\text{SpO}_2$ .
- Eine 180-minütige Flugsimulation geht mit einer erhöhten Herzfrequenz während der Flugsimulation einher.

Hypothesenkomplex III:

- Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen  $\text{K}_{\text{CO}}$  und  $\text{SpO}_2$ -Nadir während der Flugsimulation.
- Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen  $\text{FEV}_1$  und  $\text{SpO}_2$ -Nadir während der Flugsimulation.
- Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen  $\text{S}_a\text{O}_2$  vor der Flugsimulation und  $\text{SpO}_2$ -Nadir während der Flugsimulation.

### 1.10 Stand der bisherigen Forschung

Im Folgenden werden wissenschaftliche Arbeiten von 1984 bis 2012 chronologisch dargestellt, die sich mit der Bestimmung der Flugtauglichkeit mittels vor dem Flug erhobener Daten beschäftigen.

Schwartz et al. beschrieben 1984 eine Korrelation zwischen dem zwei Stunden vor einem Flug gemessenen arteriellen Sauerstoffpartialdruck auf Meereshöhe ( $\text{PaO}_2\text{Ground}$ ) und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck während eines Fluges in 1 650 m ( $\text{PaO}_2\text{Alt}_{1650}$ ) Höhe. Außerdem zeigten sie die Korrelation zwischen dem während der Inhalation von 17.1 % Sauerstoffanteil gemessenen  $\text{PaO}_2$  und dem  $\text{PaO}_2\text{Alt}_{1650}$ . Hierzu untersuchten sie 13 Patienten während eines Fluges mit einem nicht druckausgeglichene Flugzeug in 1 650 m sowie 2 250 m Höhe. Der mittlere  $\text{PaO}_2\text{Ground}$  sank in einer Höhe von 1 650 m von  $68.2 \pm 8.5$  mmHg auf  $51 \pm 9.1$  mmHg und in einer Höhe von 2 250 m auf  $44.7 \pm 8.7$  mmHg. Zwischen einem zwei Wochen vor dem Flug erhobenen  $\text{PaO}_2\text{Ground}$  und dem  $\text{PaO}_2\text{Alt}_{1650}$  bestand kein Zusammenhang (Schwartz et al., 1984).

Gong et al. entwickelten 1984 den HAST. Es wurden 22 Patienten mit stabiler, normokapnischer, chronischer Atemwegsobstruktion, entsprechend einer  $\text{FEV}_1 < 80$  % sowie einem Tiffeneau-Index  $< 70$  %, untersucht. Diese Patienten ventilierten Gasgemische mit einer  $\text{FiO}_2$  von 20.9 %, 17.1 %, 15.1 % und 13.9 % sowie anschließend erneut mit einer  $\text{FiO}_2$  von 20.9 % zur Erholung. Diese Sauerstoffanteile entsprechen der Meereshöhe, der Höhe von 5 000 ft (1 524 m), 8 000 ft (2 438 m) sowie 10 000 ft (3 048 m). Der  $\text{PaO}_2\text{Ground}$  ließ am besten auf den Ruhe- $\text{PaO}_2$  in der Höhe

schließen. Gong et al. entwickelten abgeleitet von der multiplen Regressionsanalyse folgende Formel zur Vorhersage des  $P_{aO_2Alt}$ :

$$P_{aO_2Alt} (mmHg) = 22.8 - 2.74 \times \text{expected altitude in thousands of feet} + 0.68 \times P_{aO_2Ground} (mmHg) \text{ (Gong et al., 1984).}$$

1989 beschrieben Dillard et al., dass bei Menschen mit COPD der  $P_{aO_2Ground}$  in Kombination mit der  $FEV_1$  vor Höhenexposition gute Prädiktoren für den  $P_{aO_2}$  während einer simulierten Höhenexposition sind. Hierzu wurden 18 Patienten mit schwerer COPD mittels Unterdruckkammer einer hypobaren Hypoxämie, entsprechend einem Luftdruck von 8 000 ft bzw. 2 438 m, ausgesetzt. Nach 45 Minuten Exposition lag der  $P_{aO_2Alt}$  – gemessen mittels arterieller Blutgasanalyse – bei  $47.4 \pm 6$  mmHg im Vergleich zu  $P_{aO_2Ground}$   $72.4 \pm 9$  mmHg. Es konnte eine Korrelation zwischen  $P_{aO_2Ground}$  und  $P_{aO_2Alt}$  nachgewiesen werden ( $r = .587$ ;  $p < .01$ ). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Vorhersagekraft des  $P_{aO_2Alt}$  durch eine Kombination von  $P_{aO_2Ground}$  und  $FEV_1$ , beide Werte gemessen kurz vor der Höhenexposition, deutlich gesteigert wird ( $r \geq .765$ ;  $p < .001$ ). Hierzu wurden folgende Formeln entwickelt:

$$P_{aO_2Alt} (mmHg) = 0.410 \times P_{aO_2Ground} (mmHg) + 17.651$$

$$P_{aO_2Alt} (mmHg) = 0.519 \times P_{aO_2Ground} (mmHg) + 11.855 \times FEV_1 (L) - 1.760$$

$$P_{aO_2Alt} (mmHg) = 0.453 \times P_{aO_2Ground} (mmHg) + 0.386 \times FEV_1 (\%) + 2.440 \text{ (Dillard et al., 1989).}$$

Dillard et al. veröffentlichten 1993 eine Metaanalyse, in der sie mittels quantitativer Analyse die Validität der  $P_{aO_2Alt}$ -Vorhersage, wie es in zuvor erschienenen Studien beschrieben wurde, mittels spirometrischer Testung untersuchten. Der fallende  $P_{aO_2}$  in zunehmender Höhe korrelierte negativ mit der  $FEV_1$ . Dies bedeutet, dass der größte  $P_{aO_2}$ -Abfall pro Senkung des inspiratorischen Sauerstoffpartialdruckes bei Personen mit den niedrigsten  $FEV_1$ -Werten stattfand. Dillard et al. erbrachten somit weitere Evidenz dafür, dass die  $FEV_1$  ein nützlicher Prädiktor für den  $P_{aO_2Alt}$  bei COPD-Patienten ist (Dillard et al., 1993).

1995 verglichen Dillard et. al die Beziehung zwischen dem  $P_{aO_2}$  während eines HAST auf Meereshöhe und dem  $P_{aO_2}$  in einer Unterdruckkammer entsprechend einer Höhe von 2 438 m (8 000 ft). Es wurden 33 Personen mit COPD und 9 gesunde Personen untersucht. Es konnte eine Vergleichbarkeit der  $P_{aO_2}$ -Messung während des HAST und der  $P_{aO_2}$ -Messung in der Unterdruckkammer gezeigt werden. Mithilfe von Regressionsmodellen konnte der  $P_{aO_2}$  definierbar genau vorhergesagt werden, wobei

die Genauigkeit durch Hinzunahme spirometrisch gemessener Werte gesteigert werden konnte (Dillard et al., 1995).

Ebenfalls 1995 verglichen Naughton et al. die Resultate des HAST ( $F_iO_2$  16.3 % und 15.1 %, entsprechend 6 000 ft und 8 000 ft) mit denen einer Unterdruckkammermessung mit einer simulierten Kabinenhöhe von 1 829 m (6 000 ft) und 2 438 m (8 000 ft) an gesunden Probanden und Probanden mit chronischer Luftflusslimitation. Alle Probanden hatten einen Tiffeneau-Index  $< 70$  %, eine Veränderung der  $FEV_1$  sowie des Tiffeneau-Indexes  $< 15$  % nach Einnahme von Bronchodilatoren sowie einen chronischen Tabakkonsum in der Anamnese, sodass davon auszugehen ist, dass bei den Probanden eine COPD vorlag. Der  $P_aO_2$  wurde jeweils in Ruhe und unter Belastung gemessen. Im Vergleich zeigten sich in beiden Probandengruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den  $P_aO_2$ -Werten, die während des HAST und während des Aufenthaltes in der Unterdruckkammer gemessen wurden. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messwerten, die aus einer nach 5 Minuten entnommenen Blutgasanalyse ermittelt wurden, und denen, die wiederholt nach einer längeren zeitlichen Latenz bestimmt wurden. In der Gruppe der Probanden mit chronischer Luftflusslimitation war der  $P_aO_2$ Ground der einzige Parameter, der eine signifikante Korrelation mit dem  $P_aO_2$ Alt in Ruhe zeigte (Naughton et al., 1995).

Entsprechend verschiedener Richtlinien sollte der  $P_aO_2$  bei COPD-Patienten während des Fliegens mit einem Kabineninnendruck entsprechend einer Höhe von 2 438 m nicht niedriger sein als 55 mmHg (7.3 kPa) bzw. 50 mmHg (6.7 kPa). Deshalb untersuchten Christensen et al. 2000 an 15 COPD-Patienten mit einer  $FEV_1 < 50$  % und einem Ruhe- $P_aO_2 > 70$  mmHg (9.3 kPa) die Veränderung der in Blutgasanalysen gemessenen Werte auf Meereshöhe im Vergleich zu einer Höhe von 2 438 m sowie 3 048 m (10 000 ft) in einer Unterdruckkammer in Ruhe und bei leichter Belastung. Sie fanden heraus, dass es keine Korrelation zwischen dem  $P_aO_2$  auf 2 438 m und dem  $P_aO_2$  auf Meereshöhe, der  $FEV_1$  oder der  $DL_{CO}$  gibt. Im Widerspruch zu den damals bestehenden Leitlinien konnte ein  $P_aO_2 > 70$  mmHg auf Meereshöhe eine schwere Hypoxämie bei COPD-Patienten während eines Fluges nicht ausschließen. Leichte körperliche Betätigung konnte eine starke Aggravation der Hypoxämie bedingen (Christensen et al., 2000).

Muhm et al. beschrieben 2004, dass der  $P_aO_2$ Alt mithilfe von  $P_aO_2$ Ground, und dem  $CO_2$ -Partialdruck auf Meereshöhe ( $P_aCO_2$ Ground) und der Höhenangabe akzeptabel präzise geschätzt werden kann. Hierzu wurden mittels linearer Regressionsanalyse bis

dahin publizierte Daten aus 16 Studien untersucht. Bei gesunden Personen bestand laut Muhm et al. zudem eine Korrelation zwischen  $P_aO_2$ Ground und Alter, wobei  $P_aCO_2$ Ground nicht mit dem Alter korrelierte. Bei COPD-Patienten korrelierten weder  $P_aO_2$ Ground noch  $P_aCO_2$ Ground mit dem Alter. Mithilfe von in dieser Studie entwickelten Modellen, die das Alter mit einschließen, folgerten Muhm et al., dass ein großer Anteil älterer Passagiere einen  $P_aO_2$ Alt auf einer Höhe von 8 000 ft entwickeln, aus dem die Empfehlung von supplementärem Sauerstoff bestehe (Muhm, 2004).

Seccombe et al. veröffentlichten 2004 eine Studie, in der sie den Effekt einer simulierten Höhenexposition in Ruhe und während eines Gehtests an 15 Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen sowie 10 COPD-Patienten untersuchten. Der Ruhe- $P_aO_2$  lag jeweils über 70 mmHg. Die Probanden atmeten in Ruhe für 20 Minuten ein hypoxisches Gasgemisch mit einer  $F_iO_2$  von 0.15 gefolgt von einem 50-Meter-Gehtest, während sie weiter das Gasgemisch mit einer  $F_iO_2$  von 0.15 atmeten. In beiden Gruppen zeigten sich signifikante Abfälle der  $SpO_2$  sowie der  $P_aO_2$  beim Atmen der Raumluft im Vergleich zum Atmen des hypoxischen Gasgemisches sowie beim Atmen des hypoxischen Gasgemisches im Vergleich zum Ende des Gehtests. Auch bei akzeptablem Ausgangs- $P_aO_2$ Ground in beiden Gruppen kam es zum Abfall der Sauerstoffsättigung unter simulierter Höhenexposition. Dieses wurde durch Belastung weiter aggraviert. Seccombe et al. folgerten daraus, dass der Ruhe- $P_aO_2$ Ground allein ungeeignet für die Vorhersage der Reaktion auf eine simulierte Höhenexposition ist (Seccombe et al., 2004).

Akerø et al. untersuchten 2005 den Effekt eines kommerziellen Fluges von 5 Stunden und 40 Minuten auf Blutgasparameter und Symptome bei 18 Patienten mit COPD mit einer  $SpO_2 \geq 94\%$  vor dem Flug sowie anamnestisch bestehender Fähigkeit 50 m zu laufen ohne, dass schwere Dyspnoe auftritt. Sie fanden heraus, dass eine  $P_aO_2$ Ground von  $> 70$  mmHg vor dem Flug kein sicherer Vorhersagewert für eine akzeptable  $P_aO_2$ Alt war. Als Ergebnis beschrieben sie, dass COPD-Patienten mit stabiler Erkrankung einen stabilen  $P_aO_2$ Alt während eines Fluges aufrechterhalten können. Ausgenommen war hier die körperliche Belastung während eines Fluges. Außerdem kann ein erhöhter  $P_aCO_2$  während des Flugs eine Hyperventilation erfordern, die das Risiko einer respiratorischen Erschöpfung während längerer Flüge birgt (Akerø et al., 2005).

Chetta et al. überprüften 2007 die Hypothese, dass bei COPD-Patienten die Ausdauerfähigkeit, die mittels Messung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) erhoben



wurde, in Relation zur Auswirkung eines durch den HAST simulierten Fluges steht. Dazu untersuchten sie 15 Personen mit interstitieller Lungenerkrankung und 15 Personen mit COPD. Sie fanden keine Korrelation zwischen Dyspnoeempfinden während des Gehens, Gehstrecke und Sauerstoffdesaturation während des HAST. Die durch die 6MWD bedingte Sauerstoffdesaturation korrelierte jedoch mit der mittleren Sauerstoffsättigung während des HAST. Außerdem konnte die Ausgangs-SpO<sub>2</sub> zuverlässig die Sauerstoffdesaturation während des HAST vorhersagen. Chetta et al. folgerten daraus, dass die Sauerstoffmessung während der 6MWD nützliche Informationen für die Bewertung der Flugtauglichkeit und die Notwendigkeit der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr während eines Fluges bei COPD-Patienten hervorbringt (Chetta et al., 2007).

Martin et al. verglichen 2007 die Aussagekraft zuvor publizierter Formeln zur Berechnung des Risikos einer Hypoxie während eines Fluges im Vergleich zum HAST. Hierzu untersuchten sie je 15 Patienten mit COPD, interstitieller Lungenerkrankung und zystischer Fibrose mittels Spirometrie, HAST, Messung der SpO<sub>2</sub> sowie Blutgasanalysen. Der P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>Alt wurde jeweils mithilfe vier zuvor veröffentlichter Formeln, die den P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>Ground sowie Lungenfunktionsparameter beinhalten, geschätzt. Die Ergebnisse wurden mithilfe der BTS-Empfehlungen zur zusätzlichen Sauerstoffzufuhr während eines Fluges nach HAST interpretiert. Mit Ausnahme einer der Formeln würden signifikant weniger Patienten jeder Gruppe zusätzlichen Sauerstoff während des Fliegens verordnet bekommen, wenn die Verschreibung auf dem HAST und nicht auf den Formeln basieren würde ( $p < .05$ ) (Martin et al., 2007).

Die British Thoracic Society (BTS) empfahl 2002 als initiale Untersuchung vor einer Flugreise die Messung der Sauerstoffsättigung in Ruhe durchzuführen. Entsprechend des Ergebnisses wurde der weitere Algorithmus vorgegeben. Akerø et al. führten 2008 eine Studie an 100 COPD-Patienten durch, um zu evaluieren, ob der BTS-Algorithmus für die Vorhersage des Sauerstoffbedarfs während eines Fluges bei COPD-Patienten eingesetzt werden kann. Es wurden jeweils eine Pulsoxymetrie, Blutgasanalyse und ein HAST zur Simulation einer Höhe von 2 438 m bei den eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Sie fanden heraus, dass, wenn der P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>Alt streng  $> 50$  mmHg liegen soll, die Pulsoxymetrie nicht adäquat zwischen Patienten differenzieren kann, die supplementären Sauerstoff benötigen und denjenigen, die ohne diese Maßnahme fliegen können (Akerø et al., 2008).

Ob der HAST eine ausreichende Vorhersagekraft für Sauerstoffdesaturationen während eines Fluges hat, wurde 2008 von Kelly et al. untersucht. Hierzu unterzogen sich 13 COPD-Patienten einem Lungenfunktionstest vor dem Flug, der SpO<sub>2</sub>-Messung und Dyspnoe-Einschätzung während eines Fluges sowie einem HAST und einem 6-Minuten-Gehtest (6MWT) nach dem Flug. Die Sauerstoffsättigung auf Flughöhe (SpO<sub>2</sub>Alt) wurde mit den Ergebnissen des HAST sowie den Lungenfunktionsparametern verglichen. Der HAST verursachte eine mittlere Sauerstoffdesaturation, die mit der während des Fluges vergleichbar war. Die Sauerstoffsättigung während des HAST zeigte die stärkste Korrelation mit dem SpO<sub>2</sub>Alt ( $r = 0.84$ ,  $p < .001$ ), sodass die Autoren daraus schlossen, dass der HAST der beste, weit verfügbare Labortest ist, um eine Hypoxämie während eines Fluges vorherzusagen (Kelly et al., 2008).

Robson et al. untersuchten 2008 ebenfalls in Bezug auf die BTS-Leitlinien 118 COPD-Patienten. Weitere 13 COPD-Patienten mit Langzeitsauerstofftherapie wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Übereinstimmend mit den BTS-Richtlinien konnte bei allen Patienten mit Ausgangs-SpO<sub>2</sub> > 95 % ein SpO<sub>2</sub> ≥ 90 % während der Durchführung des HAST gemessen werden. Bei einem Drittel der Patienten mit einer Sauerstoffsättigung auf Bodenhöhe (SpO<sub>2</sub>Ground) von 92 - 95 % ohne weitere Risikofaktoren kam es zu Sauerstoffdesaturationen unter 90 % während des HAST. Die anderen zwei Drittel konnten als bereit zum Fliegen ohne supplementären Sauerstoff klassifiziert werden. Somit hat die Untersuchung die Angaben der BTS-Richtlinie bezüglich Patienten mit einem SpO<sub>2</sub>Ground > 95 % unterstützt, jedoch die Überarbeitung der Empfehlungen für Patienten mit einem SpO<sub>2</sub>Ground von 92 - 95 % empfohlen. Es war nicht möglich eine sichere Vorhersage von Sauerstoffdesaturationen unter 90 % während des HAST aufgrund der Kenntnisse von Spirometrieparametern oder der SpO<sub>2</sub>Ground zu treffen (Robson et al., 2008).

Um die Effektivität von supplementärem Sauerstoff in einer Höhe mit barometrischem Druck ähnlich dem Kabineninnendruck bei einem Flug zu untersuchen, führten Kelly et al. 2009 eine Studie durch, in der sie arterielle Blutgasanalysen bei COPD-Patienten auf Meereshöhe sowie auf einer realen Höhe von 2 086 m ohne und mit Zufuhr von 2 l O<sub>2</sub>/min durchführten. Der Aufstieg (mittels Kraftfahrzeug) auf 2 086 m bewirkte einen signifikanten Abfall des P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, der durch Gabe von 2 l O<sub>2</sub>/min partiell reversibel war. Die P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>-Werte wurden durch Sauerstoffgabe nicht signifikant verändert. Patienten mit einer verminderten Diffusionskapazität haben laut Kelly et al. die größte

Wahrscheinlichkeit für einen Sauerstoffabfall in der Höhe. Sie profitieren jedoch auch am meisten von der supplementären Sauerstoffzufuhr. Kelly et al. gehen davon aus, dass eine Zufuhr von 2 l O<sub>2</sub>/min eine klinisch akzeptable Oxygenierung während eines Fluges bei COPD-Patienten bewirkt (Kelly et al., 2009).

Im Jahr 2011 führten Akerø et al. eine randomisierte Crossover-Studie durch, um zu evaluieren, ob der HAST nützlich ist, um die optimale Dosis für supplementären Sauerstoff festzustellen. Außerdem wurden drei verschiedene Systeme zur Sauerstoffbereitstellung verglichen. 16 COPD-Patienten wurden mittels Unterdruckkammer sowie einem HAST mit Inhalation einer Sauerstofffraktion von 0.15 den entsprechenden Verhältnissen auf einer Höhe von 2 438 m exponiert. Während beider Tests wurde supplementärer Sauerstoff mittels Nasenmaske mit kontinuierlichem Fluss, Demand-System sowie tragbarem Sauerstoffkonzentrator zugeführt. Akerø et al. gaben an, dass der HAST zur Evaluation der Notwendigkeit von supplementärem Sauerstoff bei COPD-Patienten geeignet sei. Ein Problem der Sauerstoffzufuhr während des HAST stellt die Akkumulation des Sauerstoffs unter der verwendeten Gesichtsmaske dar, was zur Unterschätzung der benötigten Sauerstoffmenge führt. Der Vergleich der verschiedenen Systeme zur Sauerstoffbereitstellung ergab den gleichen P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> bei Nutzung von komprimiertem Sauerstoff mit kontinuierlichem Fluss und einem Demand-System. Probanden, bei denen die Sauerstoffzufuhr mittels Sauerstoffkonzentrator erfolgte, zeigten in der Messung signifikant niedrigere P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>-Werte (Akerø et al., 2011).

Edwardsen et al. führten 2011 eine Studie durch, um die Prävalenz von Symptomen während eines Flugs von COPD-Patienten und pulmonal gesunden Passagieren zu untersuchen. Außerdem wollten sie Zusammenhänge zwischen den Symptomen und vor dem Flug erhobener Variablen evaluieren. In einer Querschnittsstudie mit 391 COPD-Patienten und 184 pulmonal gesunden Personen wurden Lungenfunktionsdiagnostik, Blutgaswerte, Belastbarkeit, Fluggewohnheiten und Symptome während des Fliegens aufgezeichnet. Hypoxämie-assoziierte Symptome während des Fliegens wurden von 25 % der COPD-Patienten und von 9 % der pulmonal gesunden Passagiere berichtet. Bei den COPD-Patienten waren Dyspnoe und Luftnot während des Fliegens streng assoziiert mit dem vor dem Flug erhobenen Score auf der Medical Research Council Dyspnoe Scale ( $p < .0001$ ). Zusammenfassend hatten COPD-Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Dyspnoe während des Fliegens im Vergleich zu pulmonal gesunden Passagieren (Edwardsen et al., 2011).

Im Jahr 2012 führten Edvardsen et al. erneut eine prospektive Querschnittstudie durch, um einen Algorithmus zu entwickeln, der bei COPD-Patienten zur Abschätzung des Risikos für die Entwicklung von Symptomen während des Fliegens angewendet werden konnte. Hierzu betrachteten sie die SpO<sub>2</sub>Ground und die Sauerstoffdesaturation nach Belastung von 100 COPD-Patienten und entschieden, ob eine weitere Evaluation mittels HAST notwendig ist oder der Patient ohne weitere Evaluation Sauerstoff während eines Fluges benötigt. Der Algorithmus hatte eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 80 % als er an einer unabhängigen Beispielgruppe von 50 COPD-Patienten getestet wurde. Patienten mit einer SpO<sub>2</sub>Ground > 95 % und einer SpO<sub>2</sub> nach Belastung ≥ 84 % können demnach ohne supplementären Sauerstoff mit dem Flugzeug reisen. Supplementärer Sauerstoff wird empfohlen, wenn die SpO<sub>2</sub>Ground = 92 - 95 % kombiniert ist mit einer SpO<sub>2</sub> nach Belastung < 84 % oder wenn die SpO<sub>2</sub>Ground < 92 % beträgt. Bei jedem anderen Ergebnis wird der HAST empfohlen (Edvardsen et al., 2012).

## **2 Methoden**

### **2.1 Durchführung**

Die Datenerhebung erfolgte von August 2011 bis Mai 2016 am Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Schmallenberg. Die Patientenrekrutierung erfolgte aus dem Patientenklintel der Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH, Schmallenberg. Die Patienten stellten sich nach ausführlicher Information freiwillig zu dieser Studie zur Verfügung. Sie erhielten nach der Flugsimulation in der Unterdruckkammer eine Bescheinigung über ihre Flugtauglichkeit mit oder ohne supplementärem Sauerstoff. Von allen Patienten wurde vor Durchführung der Messungen eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Diese ist im Anhang zu finden. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster hat die Studie zuvor begutachtet und am 12.08.2011 genehmigt.

Am Vortag vor Flugsimulation erfolgten eine Blutentnahme zur Bestimmung des Hämoglobin- und Hämatokritwertes, eine Bodyplethysmographie zur Bestimmung der Lungenfunktionsparameter, die Messung der Diffusionskapazität, die Durchführung eines 6-Minuten-Gehtests sowie die Entnahme einer kapillären Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen. Am Tag der Flugsimulation erfolgte zunächst eine kapilläre Blutgasanalyse gefolgt von einem 6-Minuten-Gehtest mit nachfolgender Einschätzung der Dyspnoe sowie der muskulären Erschöpfung anhand der Borg-Skala. Unmittelbar vor Beginn der Flugsimulation erfolgten die Messung der peripheren Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter sowie erneut die Einschätzung der Dyspnoe sowie der muskulären Erschöpfung der Beinmuskulatur mittels Borg-Skala. Die Flugsimulation dauerte jeweils 180 Minuten. 10 Minuten nach Beginn der Simulation war ein Druck entsprechend einer Höhe von 2 440 m erreicht worden. Nach Beginn der Flugsimulation erfolgten die Messung der SpO<sub>2</sub> mittels Pulsoxymeter sowie die Einschätzung der Dyspnoe anhand der Borg-Skala alle 30 Minuten bis zum Zeitpunkt 180 Minuten. Zum Zeitpunkt 180 Minuten nach Messbeginn entsprach der Druck innerhalb der Unterdruckkammer wieder dem auf NN. Unmittelbar nach Erreichen von NN erfolgte die Entnahme einer kapillären Blutgasanalyse gefolgt von einem erneuten 6-Minuten-Gehtest und nachfolgender Einschätzung der Dyspnoe sowie Erschöpfung der Beinmuskulatur mittels der Borg-Skala.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen in diese Studie wurden Patienten, die 18 Jahre oder älter waren und anhand einer spirometrischen Untersuchung die Diagnose einer COPD Grad 2 nach GOLD oder höher hatten.

Die Patienten durften zum Zeitpunkt der Datenerhebung und 4 Wochen davor nicht an einer Exazerbation gelitten haben. Sowohl die COPD, als auch andere Grunderkrankungen mussten sich in einem stabilen Zustand befinden.

Ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten mit stattgehabtem Linksherzversagen in der Anamnese sowie einer linksventrikulären systolischen Funktion  $< 45\%$ . Um einen limitierenden Einfluss auf die Gehstrecke zu vermeiden wurden ebenfalls Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, koronarer Herzerkrankung und Erkrankungen des Muskuloskelettsystems ausgeschlossen. Patienten mit möglicher Einschränkung der renalen Kompensation einer respiratorischen Azidose, hier definiert als solche mit einem Kreatinin-Wert  $\geq 2.0$  mg/dl, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft, stillende Mütter sowie psychiatrische Erkrankungen.

## **2.3 Studienkollektiv**

Insgesamt wurden 35 Patienten der Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH in die Untersuchung eingeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden in Kapitel 2.2 bereits beschrieben. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Studiendaten der gesamten Studienpopulation ( $N = 35$ ).

20 der eingeschlossenen Patienten sind weiblichen, 15 männlichen Geschlechts. 18 der eingeschlossenen Patienten wiederum nutzten eine Therapie mit einer nicht-invasiven Heimbeatmung (NIV-Therapie), wobei die Indikation entsprechend nationaler Leitlinien gestellt worden war, wenn der  $P_aCO_2 > 55$  mmHg betrug oder ein nächtlicher  $CO_2$ -Anstieg  $\geq 10$  mmHg zu verzeichnen war (Windisch et al., 2017). Das nichtinvasive Beatmungsgerät war jeweils im spontaneous timed Modus (ST-Modus) mit einem Inspirationsdruck von  $23 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O, einem Expirationsdruck von  $6 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O und einer Back-up-Frequenz von  $17 \pm 3$  Atemzügen pro Minute eingestellt. Die Patienten erhielten die nichtinvasive Beatmungstherapie seit  $18 \pm 8$  Monate mit einer nächtlichen Nutzungsdauer von  $7 \pm 1$  Stunden. Von diesen 18 Patienten unter NIV-Therapie hatten 12 Patienten entsprechend aktueller Leitlinien (Qaseem et al., 2011) zusätzlich eine LTOT. Zudem hatten 9 der 17 Patienten ohne NIV-Therapie eine LTOT.

## **2.4 Sechs-Minuten-Gehtest**

Der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) ist ein Instrument zur objektiven Beurteilung der funktionellen körperlichen Leistungsfähigkeit. Die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) misst die Distanz, die ein Patient auf einem flachen, festen Untergrund zügig gehend, innerhalb von 6 Minuten zurückzulegen schafft. Zum Gehen benötigte Hilfsmittel, wie z.B. ein Rollator, dürfen hierbei vom Patienten benutzt werden. Bei dauerhafter Sauerstofftherapie wird diese während der Messung in gewohnter Flussrate weiter verabreicht (American Thoracic Society, 2002; Holland et al., 2014).

Sowohl vor, als auch nach der Messung der 6MWD werden mithilfe der Pulsoxymetrie der Sauerstoffpartialdruck im Blut und ebenso die Herzfrequenz gemessen. Zur Erfassung der subjektiven Einschätzung der Erschöpfung der Atempumpe und der Beinmuskulatur wird vor Beginn und nach Beendigung des 6MWT die Borg-Skala eingesetzt (American Thoracic Society, 2002; Holland et al., 2014).

Durch den 6MWT wird eine Einschätzung mehrerer Organsysteme, wie z.B. des pulmonalen, des kardiovaskulären Systems, des systemischen Kreislaufs, der peripheren Durchblutung, der Blutbeschaffenheit, neuromuskulärer Funktionen und des muskulären Stoffwechsels, möglich. Der Test bietet jedoch keine isolierten Informationen über einzelne beteiligte Organe bzw. Organsysteme oder bei Pathologien in der Messung über deren ursächlichen Mechanismus (American Thoracic Society, 2002).

Der Test gibt nur eine Einschätzung der submaximalen körperlichen Leistungsfähigkeit wieder, da die Patienten die eigene Leistungsintensität festlegen können, indem sie während der Durchführung pausieren und sich bei Bedarf erholen dürfen (American Thoracic Society, 2002).

Der 6MWT wurde in der vorliegenden Arbeit bei allen Patienten auf ein und derselben 50 m langen, geraden Strecke ohne Unebenheiten oder Hindernisse durchgeführt, an deren Ende der Patient jeweils umdrehen musste, um die 6MWD weiter fortzuführen. Um einen übungsinduzierten Effekt zu vermeiden, wurden vor der Flugsimulation zwei Belastungen an zwei unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Während des 6MWD erfolgten standardisierte Instruktionen des Patienten.

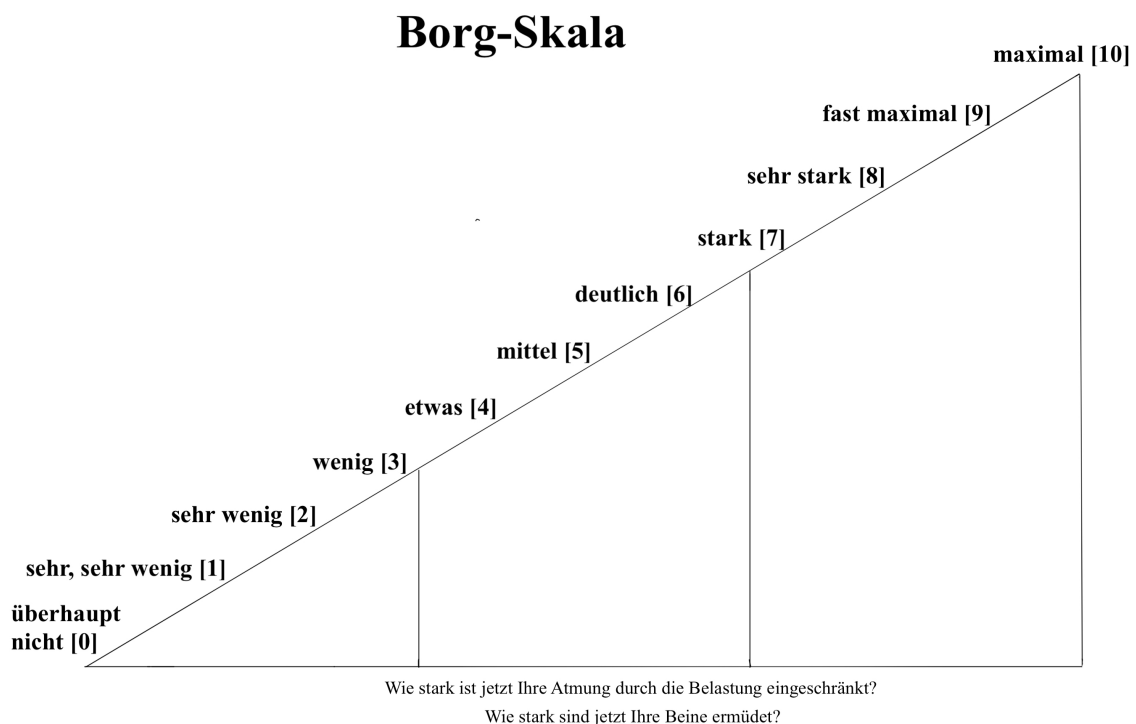
## **2.5 Borg-Skala**

Zur Erfassung der Stärke der Dyspnoe sowie der Ermüdung der Beinmuskulatur wurde in dieser Untersuchung die modifizierte Borg-Skala mit einer Skalierung von 0 bis 10

genutzt. 0 entspricht überhaupt keiner Dyspnoe bzw. Beinermüdung, 10 einer maximalen Dyspnoe bzw. Beinermüdung (Eakin et al., 1993).

Es ist schwierig, das subjektive Empfinden von Dyspnoe sowie muskulärer Ermüdung, die beide multifaktoriell beeinflusst werden, zu objektivieren. Die Borg-Skala wird in dieser Untersuchung als ein gutes Instrument angesehen. Abbildung 1 zeigt die hier verwendete, modifizierte Borg-Skala. Alle Patienten wurden im Vorfeld für die richtige Nutzung der Borg-Skala zur Selbsteinschätzung der Dyspnoe und Erschöpfung der Beinmuskulatur instruiert.

Abbildung 1: Modifizierte Borg-Skala (Eigene Darstellung)



## 2.6 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse (BGA) dient der Bewertung des pulmonalen Gasaustausches sowie des Säure-Base-Haushaltes (Sood et al., 2010). Dies geschieht durch direkte Messung der Partialdrücke von  $O_2$ ,  $CO_2$  in der Maßeinheit mmHg sowie des pH-Wertes im arteriellen, venösen, gemischt-venösen oder kapillären Blut (Williams, 1998). Der Bicarbonat-Gehalt ( $HCO_3^-$ ) in mmol/l wird durch den pH-Wert und den  $CO_2$ -Partialdruck mittels Henderson-Hasselbalch-Gleichung berechnet (Manimala Rao et al., 2002). Ebenso berechnet wird der Base Excess (BE) in mmol/l mittels pH-Wert,  $CO_2$ -Partialdruck, Hämoglobin-Wert und Sauerstoffsättigung (Lang et al., 2002).

Die Entnahme einer Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen kann verwendet werden, um mittels Messung des kapillären Sauerstoffpartialdrucks den  $P_aO_2$



annähernd zu bestimmen und entsprechend auch aus der kapillären Sauerstoffsättigung den  $S_aO_2$  (Zavorsky et al., 2007). Im Weiteren wird – wenn nicht anders gekennzeichnet – die kapilläre Sauerstoffsättigung als  $S_aO_2$  bezeichnet.

In dieser Studie erfolgte die Probenentnahme für die Blutgasanalyse jeweils aus dem mittels Finalgon®-Creme extrastark (Boehringer Ingelheim Austria GmbH, Vienna, Austria) hyperämisierten Ohrläppchen in eine Glaskapillare. Die Analyse der Probe ist mittels eines entsprechenden Messgeräts, in diesem Falle Omni S (Roche, Basel, Schweiz) erfolgt.

## **2.7 Pulsoxymetrie**

Die Pulsoxymetrie dient der peripheren, nichtinvasiven Bestimmung der Sauerstoffsättigung. Diese entspricht dem Verhältnis von oxygeniertem Hämoglobin zum Gesamthämoglobin (Hanning et al., 1995).

Die Messung erfolgte in dieser Studie mittels Pulsoxymeter (22-01-CMS50D, Contec Medical Systems Co.Ltd., Quinhuangdao, Hebei Province, People's Republic of China) am Finger.

Die Messtechnik basiert auf der unterschiedlichen Lichtabsorption von oxygeniertem und nicht-oxygeniertem Hämoglobin bei zwei verschiedenen Wellenlängen (rot 660 nm und infrarot 940 nm) sowie dem pulsatilen, arteriellen Blutfluss. Das Messgerät besteht aus einer lichtemittierende Rotlicht- und einer Infrarotlicht-LED sowie einem Photodetektor (Mengelkoch et al., 1994).

Da nur zwei Wellenlängen benutzt werden, können nur oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin detektiert werden. Andere Blutbestandteile, die Licht bei gleicher Wellenlänge absorbieren, führen zu Fehlmessungen. Eine wichtige Ursache für Fehlmessungen ist Carboxyhämoglobin, das vom Pulsoxymeter als oxygeniertes Hämoglobin erkannt wird und so den Anteil an oxygeniertem Hämoglobin überschätzt (Hanning et al., 1995).

Störgrößen sind eine schlechte Perfusion sowie eine niedrige Pulsamplitude. Ebenso können Bewegungen, venöse Pulsationen, venöse Stauungen oder Trikuspidalklappeninsuffizienzen Messungenauigkeiten bedingen (Hanning et al., 1995).

Die Messgenauigkeit ist am höchsten im Bereich einer  $SpO_2$  von 70 - 99 % mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 2 % (Hanning et al., 1995).

Der sigmoidale Verlauf der Sauerstoffbindungskurve bedingt, dass bei peripher gemessenen Sauerstoffsättigungen von 90 - 100 % der Sauerstoffpartialdruck erheblich

variieren kann und somit der  $P_{aO_2}$  nicht aus der  $SpO_2$  rückgeschlossen werden kann. Bei noch relativ guter  $SpO_2$  von 90 % kann der  $P_{aO_2}$  bereits unter 60 mmHg liegen (Collins et al., 2015).

## **2.8 Lungenfunktionsdiagnostik**

Für die genauere Beurteilung der Lungenfunktion sind die Spirometrie, die Bodyplethysmographie sowie die Messung der Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität notwendig.

Bei der Spirometrie werden die ventilatorisch mobilisierbaren Atemvolumina registriert und gemessen. Hierzu gehören die folgenden Parameter: Die Vitalkapazität (VC), die die Volumendifferenz zwischen vollständiger In- und Expiration darstellt, kann als inspiratorische Vitalkapazität ( $VC_{in}$ ) entsprechend dem nach vollständiger Expiration maximal eingeatmetem Volumen oder als FVC entsprechend dem Volumen, das nach vollständiger Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann, gemessen werden. Die  $FEV_1$ , die auch als Einsekundenkapazität bezeichnet wird, entspricht dem Volumen, das nach maximaler Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann. Die relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index) stellt das Verhältnis von  $FEV_1$  und FVC dar. Der maximale, expiratorische Spitzenfluss (PEF), auch Peak flow genannt, entspricht dem größten gemessenen Fluss während maximaler, expiratorischer Anstrengung. Diesbezüglich können ergänzend die mittleren Atemstromstärken, wenn sich 25 %, 50 % und 75 % der VC in der Lunge befinden, gemessen werden ( $MEF_{25}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{75}$ ) (Criece et al., 2015).

Mittels Bodyplethysmographie können zusätzlich das intrathorakale Gasvolumen, die totale Lungenkapazität (TLC), das Residualvolumen (RV) und der Atemwegswiderstand (Resistance) gemessen werden (Haber, 2013; Sorichter et al., 2015).

Mit Messung der single-breath Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$  oder  $TL_{CO}$ ) kann eine Aussage über die Güte des Gasaustausches über der alveolo-kapillären Membran getroffen werden. Sie ergibt sich aus dem Produkt der aufgenommenen Menge Kohlenstoffmonoxid aus dem Alveolargas ( $K_{CO}$ , [ $\text{Minute}^{-1}$ ]) und dem ventilierten Alveolarvolumen ( $V_A$ ). Beide Parameter werden gleichzeitig während des Luftanhaltens bei maximaler Inspiration ermittelt. Die  $K_{CO}$  korreliert linear mit der alveolaren Aufnahmekapazität von Kohlenstoffmonoxid (CO). Aufgrund der speziellen Eigenschaften von CO, kann die  $K_{CO}$  direkt die Qualität des alveolo-kapillären Gasaustausches darstellen (Hughes et al., 2012).

In dieser Studie erfolgten die Messungen von Spirometrie und Bodyplethysmographie mittels des Spirometers/Bodyplethysmographen Masterlab, Jaeger, Hochberg, Deutschland.

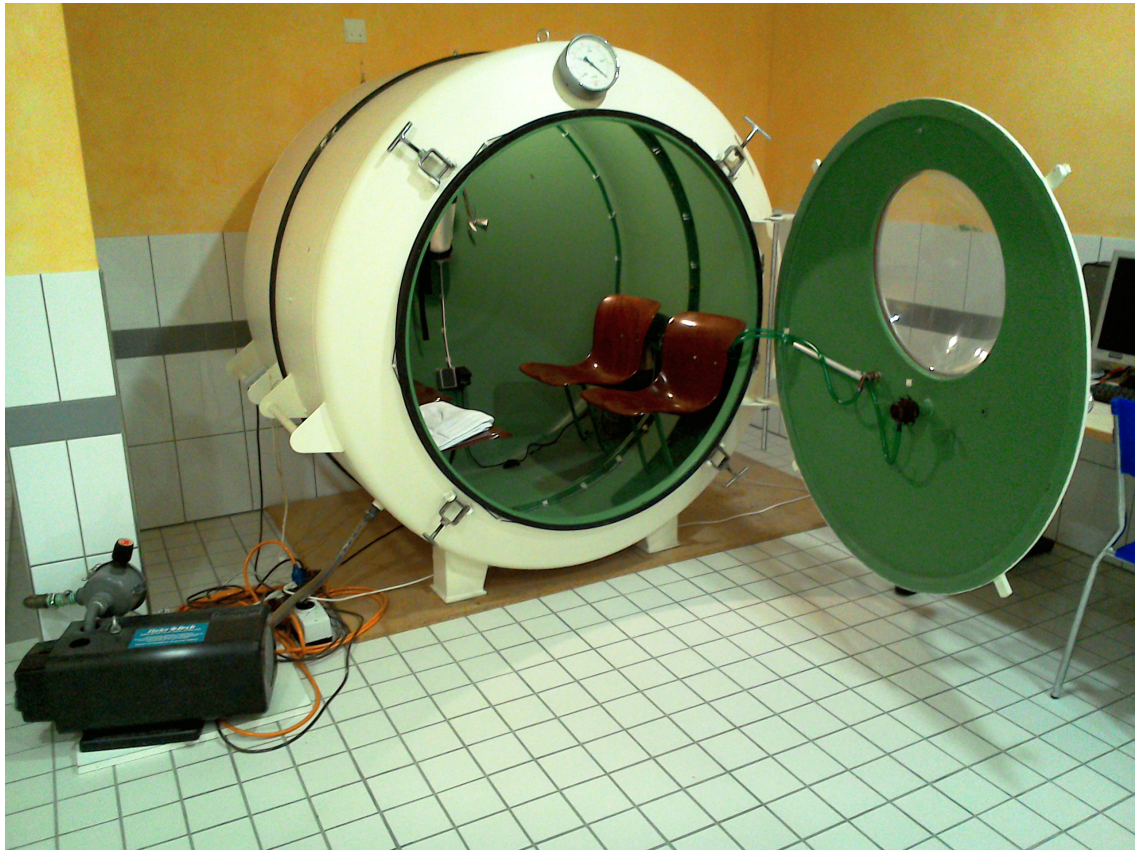
## **2.9 Hypobare Flugsimulation**

Die hypobare Flugsimulation erfolgte in einer Unterdruckkammer. Diese verfügt über einen Innenraum mit einer Größe von 10.4 m<sup>3</sup>, ein Fenster sowie vier Sitzgelegenheiten wie in Abbildung 1 zu sehen. Der negative Druck wurde generiert mittels einer Vakuumpumpe (SV 1040 B, Busch, Chevenez, Schweiz). Der Kabineninnendruck wurde mit einem Barometer gemessen, das über eine eingebaute Altimeter-Funktion verfügt (Casio PG 240 –ER, Tokio, Japan). Das Barometer wurde vor jeder Messung kalibriert. Die Studienteilnehmer wurden jeweils von medizinischem Fachpersonal begleitet, das mit der Messmethode der Pulsoxymetrie vertraut war sowie, wenn medizinisch notwendig oder vom Patienten gewünscht, supplementären Sauerstoff über einen 2-Liter-Sauerstoffzylinder bereitstellen konnte. Durch ein Telefon innerhalb der Unterdruckkammer war es jederzeit möglich mit einem Techniker, der sich außerhalb der Kammer befand, zu kommunizieren. Die hypobare Flugsimulation dauerte unter Einberechnung der Dekompression sowie Rekompensation drei Stunden. Die Dekompression begann nach Abdichten der Kammer und es dauerte 10 Minuten bis eine Höhe von 2 440 m erreicht wurde. Entsprechend wurde 30 Minuten nach Beginn der Dekompression eine 20-minütige Exposition auf 2 440 m erreicht. Die Kompression am Ende der Messung erfolgte ebenfalls über eine Zeitspanne von 10 Minuten.

Die periphere Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Borg-Dyspnoe-Skala wurden vor Beginn der Dekompression, alle 30 Minuten während der Flugsimulation sowie nach Beendigung der Kompression erhoben.

Unabhängig davon, ob die Patienten einer LTOT unterlagen, wurde die Flugsimulation bei allen Patienten ohne supplementären Sauerstoff durchgeführt.

Abbildung 2: Unterdruckkammer (Eigenes Foto)



## 2.10 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 22). Für alle der durchgeführten Tests wurde angenommen, dass ein p-Wert  $< .05$  als signifikant gilt.

Der minimal klinisch bedeutsame Unterschied für die 6MWD bezogen auf die Prognose bei bekannter COPD liegt laut Polkey et al. bei 30 m (Polkey et al., 2013). Als eine für das tägliche Leben des Patienten bedeutsame Veränderung der Gehstrecke wird die Änderung um 54 - 80 m definiert (Wise et al., 2005). Für diese Arbeit wurde in Anbetracht dessen eine relative Reduktion der Gehstrecke zu Grunde gelegt. Eine Reduktion um 20 % nach der Flugsimulation wurde als bedeutsame Einschränkung für COPD-Patienten bezogen auf die notwendige Mobilität nach Verlassen des Flugzeuges definiert.

Mit einer durchschnittlich erwarteten 6MWD von  $300 \pm 90$  m, einer bedeutsamen Reduktion um 20 %, einem  $\alpha$ -Fehler von 0.5 und einer Power von 0.95 wurde die Effektstärke mit 0.67 berechnet.

Der Vergleich zweier Gruppen wurde mittels zweiseitigem T-Test durchgeführt. ANOVA wurde verwendet, um multiple Vergleiche durchzuführen. Im Falle von

gleicher und ungleicher Varianz wurde jeweils ein Post-hoc-Test mittels Scheffé-Prozedur und Games-Howell-Test durchgeführt.

Die Regressionsanalyse wurde mithilfe eines linearen Modells durchgeführt. Die Pearson-Korrelation wurde durchgeführt, um den linearen Zusammenhang von normalverteilten Daten zu testen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

Nachdem die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien für diese Arbeit angewendet wurden, konnten letztlich 35 Patienten an der Datenerhebung teilnehmen.

Die Angaben zum Studienkollektiv sind der nachfolgenden Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Deskriptive Statistiken der Gesamtpopulation (N = 35)

	N	Mean	SD	Min	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	Max
Alter, Jahre	35	61.1	8.3	41.0	57.5	62.0	65.0	77.0
Größe, cm	35	169.1	7.4	152	164.5	168.0	174.5	185.0
Gewicht, kg	35	79.7	21.3	37.0	67.5	75.0	98.0	128.0
BMI, kg/m <sup>2</sup>	35	27.8	7.1	13.3	23.5	25.8	32.4	42.9
Hb, mg/dl	35	14.4	1.5	10.1	13.5	14.7	15.3	17.3
VC, Liter	35	2.3	0.8	1.2	1.7	2.0	2.7	4.7
VC, % v. S.	35	63.6	15.5	41.7	52.4	57.9	72.8	104.6
FEV <sub>1</sub> , Liter	35	1.1	0.5	0.5	0.7	1.0	1.5	2.8
FEV <sub>1</sub> , % v. S.	35	40.5	17.1	16.2	28.8	35.7	48.5	88.4
RV, Liter	34	4.6	1.8	1.4	3.4	5.0	5.5	9.5
RV, % v. S.	34	218.0	93.2	62.2	160.7	200.8	285.5	461.7
RV/TLC, %	34	167.6	37.3	98.7	141.5	165.5	199.3	260.2
FEV <sub>1</sub> /VC	35	50.9	13.8	30.4	40.2	49.2	61.6	77.3
FEV <sub>1</sub> /VC, % v. S.	35	66.2	18.2	39.9	52.3	64.4	79.8	99.7
K <sub>CO</sub> , % v. S.	33	55.5	19.2	19.2	44.2	58.2	68.5	89.0
SpO <sub>2</sub> prä, %	35	89.5	5.7	77.0	87.0	91.0	94.0	97.0
pO <sub>2</sub> prä, mmHg	35	54.3	7.7	40.0	49.0	53.4	60.3	75.2
pCO <sub>2</sub> prä, mmHg	35	39.7	5.9	30.3	36.1	38.4	42.2	59.7
pHprä	35	7.42	0.02	7.37	7.41	7.42	7.44	7.47
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> prä, mmol/l	35	25.1	3.3	19.0	22.7	24.3	27.1	36.1
BEprä, mmol/l	35	0.7	2.8	-4.3	-1.2	0.0	2.1	8.9

Anmerkungen: N = Patientenzahl, Mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Q<sub>0,25</sub> = erstes Quartil, Q<sub>0,75</sub> = drittes Quartil, Max = Maximum, BMI = Body-Mass-Index, Hb = Hämoglobin-Wert, VC = Vitalkapazität, % v. S. = Prozent vom Soll, FEV<sub>1</sub> = forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Expiration, RV = Residualvolumen, TLC = Totale Lungenkapazität, K<sub>CO</sub> = Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid, SpO<sub>2</sub>prä = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung vor Flugsimulation, pO<sub>2</sub>prä = kapillärer Sauerstoffpartialdruck vor Flugsimulation, pCO<sub>2</sub>prä = kapillärer Kohlenstoffdioxidpartialdruck vor Flugsimulation, pHprä = pH-Wert vor Flugsimulation, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>prä = kapilläres Bicarbonat vor Flugsimulation, BEprä = Base-Excess vor Flugsimulation.

Der kapilläre Ausgangs-PaO<sub>2</sub> der Gesamtpopulation vor der Flugsimulation lag bei 54.3 ± 7.7 mmHg. Von 18 Patienten unter NIV-Therapie waren sechs Patienten nicht LTOT-pflichtig. Ihr Ausgangs-PaO<sub>2</sub> betrug 60.6 ± 2.3 mmHg. Die 12 Patienten mit NIV-Therapie und LTOT wiesen einen Ausgangs-PaO<sub>2</sub> von 48.6 ± 5 mmHg auf. Der Ausgangs-PaO<sub>2</sub> der Patienten ohne NIV-Therapie mit LTOT (N = 9) lag bei

50.1 ± 3.4 mmHg. Die Patienten ohne NIV-Therapie und ohne LTOT (N = 8) wiesen einen Ausgangs-PaO<sub>2</sub> von 62.9 ± 5.8 mmHg auf.

Nimmt man an, dass, da die Flughöhe von 2 440 m nach 10 Minuten erreicht wurde, der SpO<sub>2</sub>-Messwert 30 Minuten nach Beginn der Flugsimulation dem Wert nach einem 20-minütigen HAST entspricht, hätten 5 Patienten einen negativen HAST gehabt und dürften somit ohne supplementären Sauerstoff fliegen. 30 Patienten wiederum hätten einen positiven HAST gehabt mit der Empfehlung eine Flugreise nur mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr vorzunehmen.

Aus den Auswertungen, die den Vergleich zwischen vor und nach der Flugsimulation gemessener Werte beinhalten, wurden zwei Patienten aufgrund von Abbruch der Flugsimulation ausgeschlossen. Der Abbruch erfolgte beim ersten Patienten nach 60 Minuten aufgrund von Schwindel bei einer SpO<sub>2</sub> 62 %. Die Messung beim zweiten Patienten wurde nach 90 Minuten aufgrund von Dyspnoe und einer SpO<sub>2</sub> von 83 % abgebrochen. Beide Patienten erhielten unmittelbar supplementären Sauerstoff und die Exposition in der Unterdruckkammer wurde beendet.

### **3.2 Vergleich der 6MWD vor und nach Flugsimulation**

Vor der Flugsimulation legten die Patienten innerhalb von 6 Minuten eine Gehstrecke von 343 ± 93 m zurück. Die 6MWD nach dem Flug betrug 308 ± 102 m (vgl. Tabelle 5). Statistisch ist die Verringerung der 6MWD signifikant ( $p < .0001$ ). Dementsprechend für die Hypothese (Hypothesenkomplex I), dass eine Flugsimulation die Ausdauerleistung von COPD-Patienten verringert, bestätigt.

Betrachtet man die Patienten mit und ohne NIV-Therapie gesondert, konnten Patienten ohne NIV-Therapie eine längere Strecke in 6 Minuten zurücklegen als die, die einer NIV-Therapie unterlagen (vgl. Tabelle 6 und 7). Die 6MWD der Patienten ohne NIV-Therapie lag vor der Flugsimulation bei 356 ± 89 m während Patienten mit NIV-Therapie 331 ± 97 m zurücklegten. Die Gehstrecken nach dem Flug lagen entsprechend bei 324 ± 95 m und 292 ± 108 m. Die Unterschiede der Gehstrecken vor und nach Flugsimulation der Patienten mit und ohne NIV-Therapie erreichten keine statistische Signifikanz ( $p = .79$ ). Somit konnte die Hypothese (Hypothesenkomplex I), dass die Verringerung der 6MWD als Äquivalent für eine verringerte Ausdauerbelastungsfähigkeit bei Patienten mit NIV-Therapie und somit vorbestehender Hyperkapnie ausgeprägter ist als bei COPD-Patienten ohne NIV-Therapie, widerlegt werden.

Der im Vorfeld festgelegte klinisch bedeutsame Unterschied mit einer Verringerung der 6MWD nach der Flugsimulation um 20 % im Vergleich zu vor der Flugsimulation wurde nicht erreicht.

*Tabelle 5: Vergleich der 6MWD aller Patienten vor und nach Flugsimulation*

	N	Mean	SD	Min	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	Max
Prä	33	343.2	92.5	145.0	275.0	335.0	400.0	540.0
Post	33	307.7	101.5	100.0	240.0	300.0	390.0	530.0
Post-Prä	33	-35.5	35.1	-110.0	-65.0	-35.0	0.0	25.0

*Anmerkungen: N = Patientenanzahl, Mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Q<sub>0,25</sub> = erstes Quartil, Q<sub>0,75</sub> = drittes Quartil, Max = Maximum, Prä = 6MWD vor Flugsimulation, Post = 6MWD nach Flugsimulation, Post-Prä = Differenz der Wegstrecken vor und nach Flugsimulation.*

*Tabelle 6: Vergleich der 6MWD von Patienten mit NIV-Therapie vor und nach Flugsimulation*

	N	Mean	SD	Min	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	Max
Prä	17	331.2	97.1	145.0	275.0	315.0	380.0	525.0
Post	17	292.4	108.2	100.0	240.0	260.0	350.0	530.0
Post-Prä	17	-38.8	33.8	-95.0	-65.0	-45.0	-10.0	15.0

*Anmerkungen: N = Patientenanzahl, Mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Q<sub>0,25</sub> = erstes Quartil, Q<sub>0,75</sub> = drittes Quartil, Max = Maximum, Prä = 6MWD vor Flugsimulation, Post = 6MWD nach Flugsimulation, Post-Prä = Differenz der Wegstrecken vor und nach Flugsimulation.*

*Tabelle 7: Vergleich der 6MWD von Patienten ohne NIV-Therapie vor und nach Flugsimulation*

	N	Mean	SD	Min	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	Max
Prä	16	355.9	88.7	215.0	293.8	360.0	402.5	540.0
Post	16	324.1	94.5	180.0	228.8	322.5	400.0	485.0
Post-Prä	16	-31.9	37.2	-110.0	-58.8	-17.5	0.0	5.0

*Anmerkungen: N = Patientenanzahl, Mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Q<sub>0,25</sub> = erstes Quartil, Q<sub>0,75</sub> = drittes Quartil, Max = Maximum, Prä = 6MWD vor Flugsimulation, Post = 6MWD nach Flugsimulation, Post-Prä = Differenz der Wegstrecken vor und nach Flugsimulation.*

Mittels Zweistichproben-t-Test wurde außerdem die Wegstreckendifferenz von den Patienten mit einem formal positiven HAST und solchen mit einem formal negativen HAST verglichen (vgl. Tabelle 8 und 9). Hier wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wegstreckendifferenz vor und nach Flugsimulation gefunden ( $p = .83$ ). Das bedeutet, dass die Hypothese (Hypothesenkomplex I), dass eine 180-minütige Flugsimulation zur einer größeren Verringerung der 6MWD und somit größeren Verringerung der Ausdauerleistung von Patienten mit formal positivem HAST einher geht als bei Patienten mit formal negativem HAST, verworfen werden muss.



Tabelle 8: Vergleich der 6MWD von Patienten mit positivem HAST vor und nach Flugsimulation

	N	Mean	SD	Min	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	Max
Prä	29	353.8	76.3	255.0	326.3.0	360.0	387.5	440.0
Post	29	316.3	93.0	220.0	265.0	302.5	353.8	440.0
Post-Prä	29	-37.5	38.0	-90.0	-48.8	-30.0	-18.8	0.0

Anmerkungen: N = Patientenzahl, Mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Q<sub>0,25</sub> = erstes Quartil, Q<sub>0,75</sub> = drittes Quartil, Max = Maximum, Prä = 6MWD vor Flugsimulation, Post = 6MWD nach Flugsimulation, Post-Prä = Differenz der Wegstrecken vor und nach Flugsimulation.

Tabelle 9: Vergleich der 6MWD von Patienten mit negativem HAST vor und nach Flugsimulation

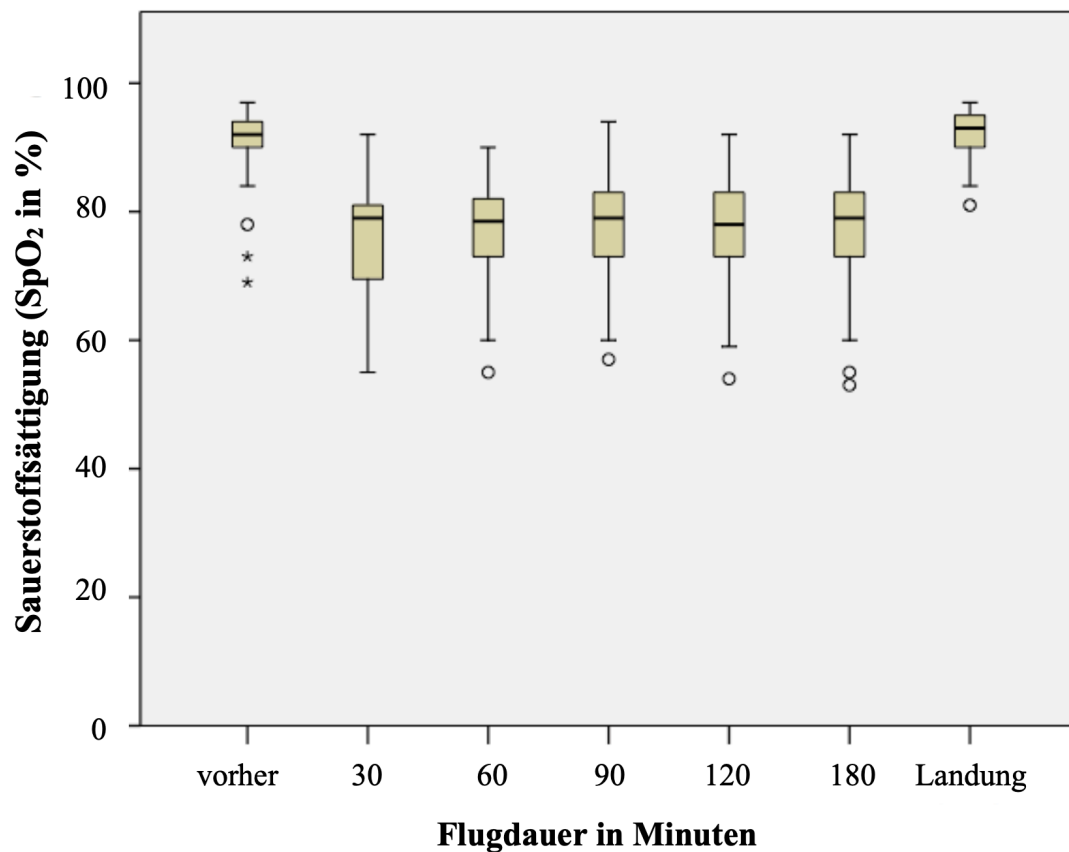
	N	Mean	SD	Min	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	Max
Prä	4	355.9	88.7	215.0	293.8	360.0	402.5	540.0
Post	4	324.1	94.5	180.0	228.8	322.5	400.0	485.0
Post-Prä	4	-31.9	37.2	-110.0	-58.8	-17.5	0.0	5.0

Anmerkungen: N = Patientenzahl, Mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Q<sub>0,25</sub> = erstes Quartil, Q<sub>0,75</sub> = drittes Quartil, Max = Maximum, Prä = 6MWD vor Flugsimulation, Post = 6MWD nach Flugsimulation, Post-Prä = Differenz der Wegstrecken vor und nach Flugsimulation.

### 3.3 Verlauf der Sauerstoffsättigung während der Flugsimulation

Die Sauerstoffsättigung wurde bei jedem Probanden vor, alle 30 Minuten während der Flugsimulation sowie unmittelbar nach dem Erreichen von NN zum Zeitpunkt 180 Minuten nach Beginn der Flugsimulation gemessen. Dies ist in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

Abbildung 3: Sauerstoffsättigungsverlauf während der Flugsimulation



Anmerkungen: ° = Ausreißer, \* = Extremwert

Die Werte der Sauerstoffsättigung während der Flugsimulation zum Zeitpunkt 30, 60, 90, 120 und 150 unterscheiden sich unter Verwendung von ANOVA mit Messwiederholung statistisch signifikant von den vor und nach der Flugsimulation gemessenen Werten ( $p < .0001$ ). Die Hypothesen (Hypothesenkomplex II), dass eine 180-minütige Flugsimulation in der Unterdruckkammer einen Abfall der Sauerstoffsättigung bewirkt, konnte somit bestätigt werden.

Bei 30 der 35 Patienten, entsprechend 86 % der Patienten, sank die Sauerstoffsättigung nach einer 20-minütigen Exposition auf einer simulierten Flughöhe von 2 440 m über NN unter einen Wert von 85 %. Entsprechend aktueller Richtlinien wäre diesen Patienten empfohlen worden eine Flugreise nur mit supplementärem Sauerstoff anzutreten.

In Tabelle 10 ist die niedrigste gemessene Sauerstoffsättigung (Sauerstoffsättigungs-Nadir) der Gesamtpopulation während der Flugsimulation dargestellt.

Der Sauerstoffsättigungs-Nadir wurde definiert aus der Messung aller Patienten inklusive derer, bei denen die Flugsimulation abgebrochen werden musste, und lag bei

72.2 ± 9.1 %. Der minimal gemessene Sauerstoffnadir lag bei 53 %, der maximale bei 90 % (vgl. Tabelle 10).

*Tabelle 10: Sauerstoff-Nadir während der Flugsimulation*

	N	Mean	SD	Min	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	Max
SpO <sub>2</sub> -Nadir	35	72.17	9.07	53.0	65.0	75.0	78.0	90.0

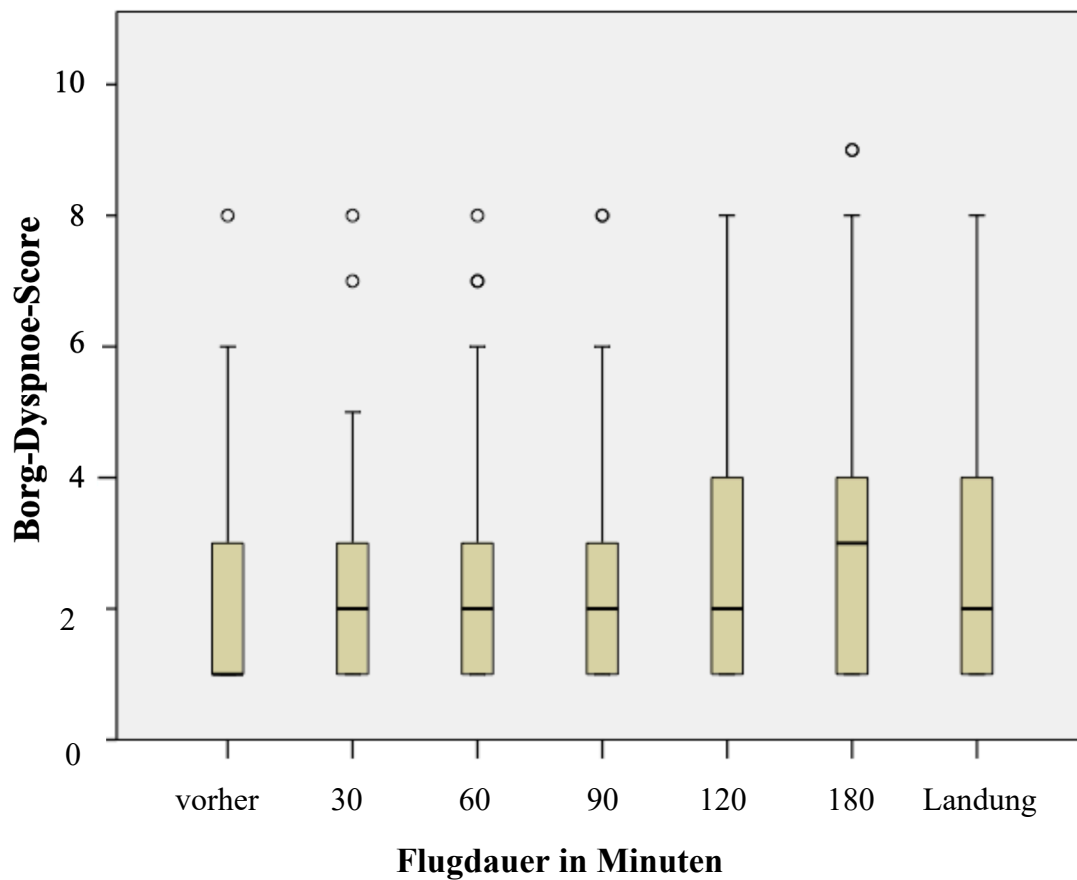
*Anmerkungen: N = Anzahl, Mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Q<sub>0,25</sub> = erstes Quartil, Q<sub>0,75</sub> = drittes Quartil, Max = Maximum*

### **3.4 Verlauf der Borg-Dyspnoe-Skala während der Flugsimulation**

Der Verlauf der Borg-Dyspnoe-Skala wird in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der erhobenen Werte vor, während und nach der Flugsimulation ( $p > .05$ ), weshalb die Hypothese, dass eine 180-minütige Flugsimulation mit erhöhten Werten auf der Borg-Dyspnoe-Skala einhergeht, verworfen werden musste.

Zwei Patienten brachen die Flugsimulation aufgrund von auftretender Dyspnoe sowie drohendem Kollaps nach 60 bzw. 90 Minuten ab. Der erste Patient hatte sowohl eine NIV, als auch eine LTOT. Vor der Flugsimulation betrug seine Sauerstoffsättigung 88 %, 20 Minuten nach Beginn der Flugsimulation bei 70 %. Der zweite Patient hatte weder eine NIV-Therapie noch eine LTOT. Seine Sauerstoffsättigung lag bei 97 % vor und bei 85 % 20 Minuten nach Beginn der Flugsimulation. Beide Patienten erhielten supplementären Sauerstoff und die Messungen wurden beendet. Diese Patienten wurden aus der Analyse der 6MWD vor und nach der Flugsimulation ausgeschlossen.

Abbildung 4: Borg-Dyspnoe-Skala-Verlauf während der Flugsimulation

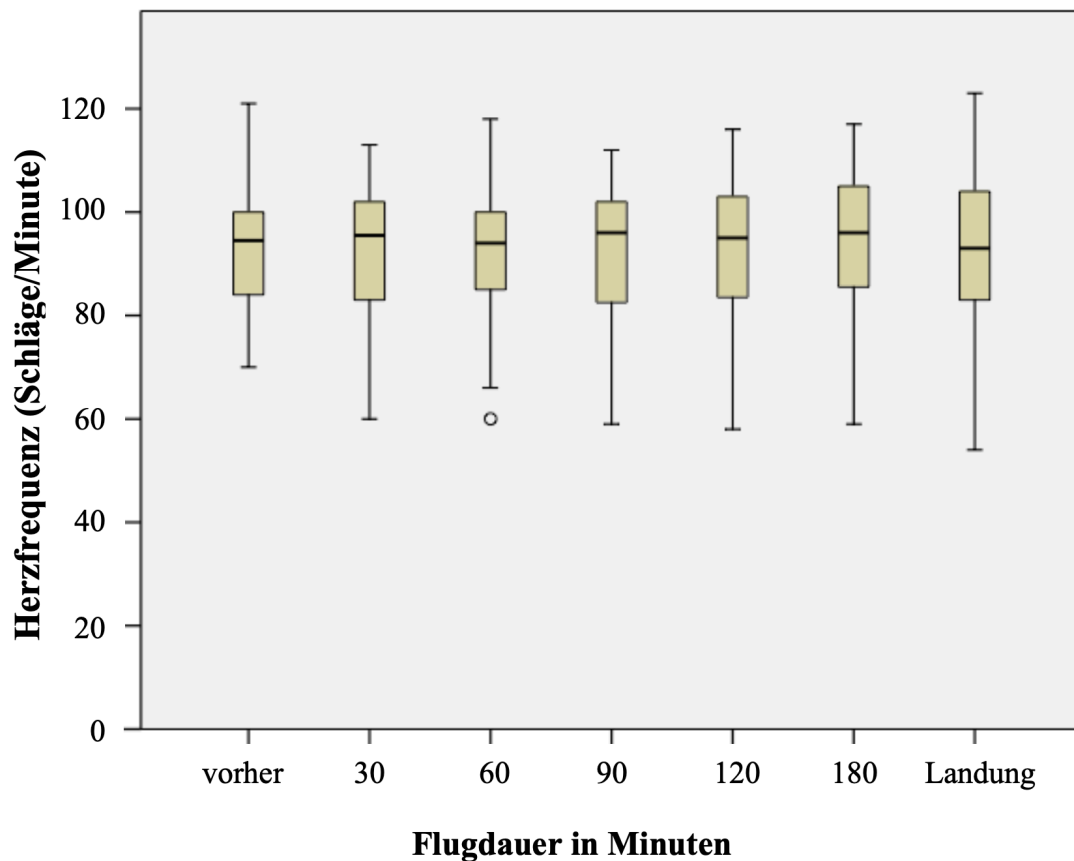


Anmerkung: ° = Ausreißer

### 3.5 Verlauf der Herzfrequenz während der Flugsimulation

Die Herzfrequenz vor, während und nach der Flugsimulation zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p > .05$ ), weshalb die Hypothese, dass eine 180-minütige Flugsimulation mit einer Steigerung der Herzfrequenz einhergeht, verworfen werden musste. Dies ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

Abbildung 5: Herzfrequenzverlauf während der Flugsimulation



Anmerkung: ° = Ausreißer

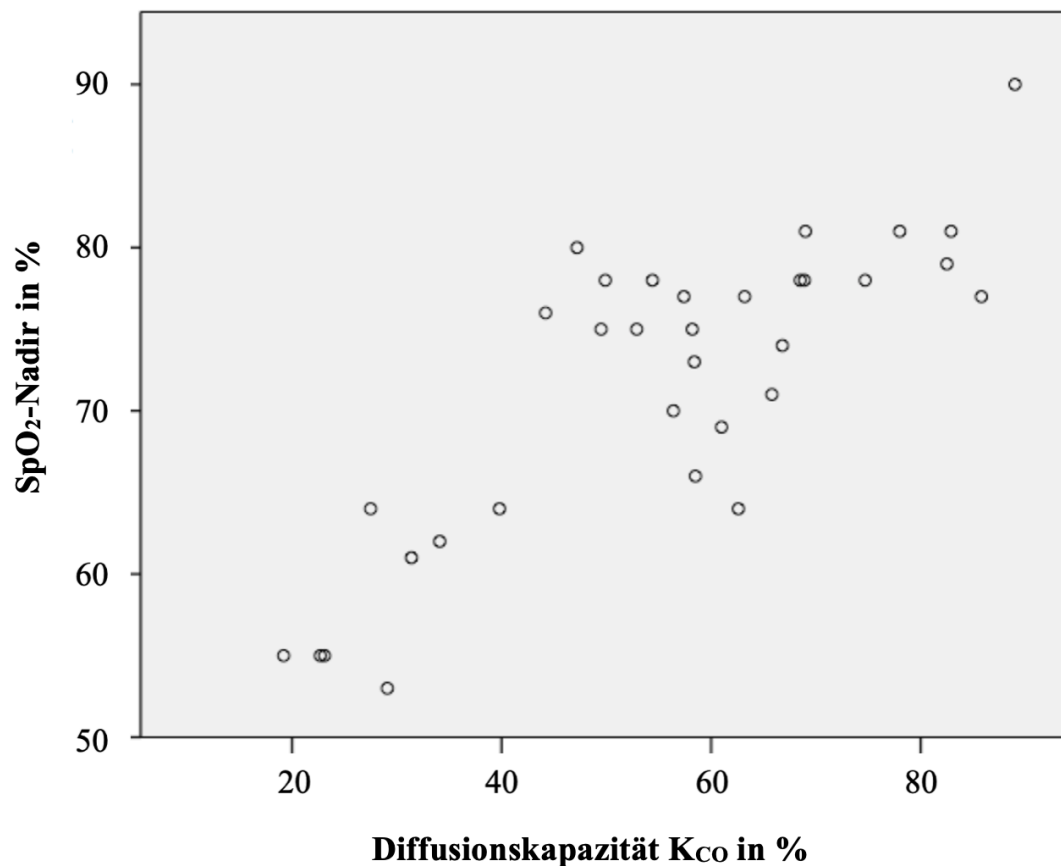
### 3.6 Korrelation von SpO<sub>2</sub>-Nadir und vor der Flugsimulation erhobenen Parametern

Mittels Pearson-Korrelation wurde ein möglicher Zusammenhang von vor dem Flug erhobener Parameter und dem SpO<sub>2</sub>-Nadir berechnet. Die Intention war hierbei einfach zu erhebende Parameter zu finden, die ohne aufwendige Flugsimulation oder HAST die Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe während eines Fluges vorhersagen können.

Es wurden folgende Parameter untersucht: SpO<sub>2</sub> vor Beginn der Flugsimulation, Herzfrequenz vor Beginn der Flugsimulation, Hämoglobinwert, FEV<sub>1</sub>, RV, VC<sub>in</sub>, K<sub>CO</sub> und die 6MWD.

Die K<sub>CO</sub> zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit dem SpO<sub>2</sub>-Nadir. Mit steigender Diffusionskapazität zeigte sich auch ein höherer SpO<sub>2</sub>-Nadir und somit ein weniger starker Abfall der SpO<sub>2</sub>. Somit kann die Hypothese (Hypothesenkomplex III), dass ein positiver Zusammenhang zwischen K<sub>CO</sub> und SpO<sub>2</sub>-Nadir besteht, beibehalten werden. Dies ist noch einmal in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Pearson-Korrelation zwischen SpO<sub>2</sub>-Nadir und K<sub>CO</sub>



Anmerkungen: SpO<sub>2</sub>-Nadir = niedrigste während der Flugsimulation gemessene, pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, K<sub>CO</sub> = Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid.

Ebenfalls statistisch signifikant zeigte sich die Korrelation zwischen dem vor der Flugsimulation mittels kapillärer Blutgasanalyse gemessenen Sauerstoffpartialdruck und dem SpO<sub>2</sub>-Nadir. Wurde vor dem Flug eine höhere S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> gemessen, lag der SpO<sub>2</sub>-Nadir bei höheren Werten, sodass auch die Hypothese (Hypothesenkomplex III), dass ein positiver Zusammenhang zwischen S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>prä und SpO<sub>2</sub>-Nadir besteht, beibehalten werden konnte. Dies ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Pearson-Korrelation von SpO<sub>2</sub>-Nadir und S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>prä

		SpO <sub>2</sub> -Nadir	S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> prä
SpO <sub>2</sub> -Nadir	Pearson-Korrelation	1	0.529
	Signifikanz (2-seitig)		0.000
	N	35	35
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> prä	Pearson-Korrelation	0.529	1
	Signifikanz (2-seitig)	0.000	
	N	35	35

Anmerkungen: SpO<sub>2</sub>-Nadir = niedrigste während der Flugsimulation gemessene pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>prä = vor Flugsimulation kapillär gemessene Sauerstoffsättigung, N = Anzahl.

Bei der Betrachtung der FEV<sub>1</sub> ergab sich in der Pearson-Korrelation mit dem SpO<sub>2</sub>-Nadir kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Hypothese (Hypothesenkomplex III), dass ein positiver Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern besteht, musste verworfen werden. Aufgeführt ist dies noch einmal in Tabelle 12.

Tabelle 12: Pearson-Korrelation von SpO<sub>2</sub>-Nadir und FEV<sub>1</sub>

		SpO <sub>2</sub> -Nadir	FEV <sub>1</sub>
SpO <sub>2</sub> -Nadir	Pearson-Korrelation	1	0.329
	Signifikanz (2-seitig)		0.054
	N	35	35
FEV <sub>1</sub>	Pearson-Korrelation	0.329	1
	Signifikanz (2-seitig)	0.054	
	N	35	35

Anmerkungen: SpO<sub>2</sub>-Nadir = niedrigste während der Flugsimulation gemessene pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, FEV<sub>1</sub> = Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, N = Anzahl.

Es konnte jeweils kein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz vor Beginn der Flugsimulation, Hämoglobinwert, RV, VC<sub>in</sub> und 6MWDprä und dem SpO<sub>2</sub>-Nadir gefunden werden.

Eine lineare Regressionsanalyse mit schrittweisem Einschluss wurde durchgeführt, um ein Modell zu entwickeln, mithilfe dessen der SpO<sub>2</sub>-Nadir vorhergesagt werden kann.

Hier ergibt sich bei Betrachtung der Parameter SpO<sub>2</sub> vor Beginn der Flugsimulation, Herzfrequenz vor Beginn der Flugsimulation, Diffusionskapazität, Hämoglobinwert, FEV<sub>1</sub>, RV, VC<sub>in</sub>, K<sub>CO</sub> und 6MWD auf den SpO<sub>2</sub>-Nadir letztlich nur ein Modell mit  $p < .0001$  wie in Tabelle 13 dargestellt. Der mittels ANOVA errechnete F-Wert liegt bei 8.28 bei einem Signifikanzniveau von .00, sodass ein Einfluss des Modells auf den SpO<sub>2</sub>-Nadir besteht.

Tabelle 13: Lineare Regression Modellübersicht

Modell	R	R <sup>2</sup>	Angepasstes R <sup>2</sup>	Standardfehler
1	0.88	0.77	0.68	4.93

Anmerkungen: R = Korrelationskoeffizient, R<sup>2</sup> = Determinationskoeffizient.

Letztlich stellte sich in die K<sub>CO</sub> als einziger Koeffizient heraus, der den SpO<sub>2</sub>-Nadir statistisch signifikant vorhersagen kann (vgl. Tabelle 14). Mit steigender K<sub>CO</sub> steigt so auch der SpO<sub>2</sub>-Nadir.

Tabelle 14: Lineare Regression mit schrittweisem Einschluss

	Nicht-standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
	B	Standardfehler	Beta	T	Sig.
Konstante	14.2	27.74		0.51	0.61
SpO <sub>2</sub> Start, %	0.18	0.27	0.92	0.66	0.52
Hf <sub>Start</sub> , bpm	-0.33	0.08	-0.05	-0.4	0.7
K <sub>CO</sub> , % v. S.	0.32	0.07	0.66	4.65	0.00
Hb, g/dl	0.27	0.77	0.05	0.35	0.73
FEV <sub>1</sub> , % v. Soll	0.01	0.13	0.03	0.09	0.93
RV, % v. Soll	0.02	0.02	0.2	1.28	0.22
VC <sub>in</sub> , % v. Soll	0.17	0.12	0.29	1.37	0.19
6MWDprä, m	0.02	0.01	0.18	1.25	0.23
Borg <sub>Start</sub>	1.23	0.9	0.19	1.37	0.19

Anmerkungen: *B* = Regressionskoeffizient, *T* = T-Wert, *Sig.* = Signifikanzniveau, SpO<sub>2</sub>Start = Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung vor Beginn der Flugsimulation, Hf<sub>Start</sub>, bpm = Herzfrequenz vor Beginn der Flugsimulation in beats per minute, K<sub>CO</sub>, % v. Soll = Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid in Prozent vom Soll, Hb = Hämoglobin-Wert, FEV<sub>1</sub> = Forcierte Einsekundenkapazität, RV = Residualvolumen, VC<sub>in</sub> = inspiratorische Vitalkapazität, 6MWDprä = 6MWD vor Flugsimulation, Borg<sub>Start</sub> = Borg-Score unmittelbar vor Start der Flugsimulation.



#### 4 Diskussion

Zumindest vor der SARS-CoV-2-Pandemie gab es eine steigende Zahl an Flugreisenden (Airports Council International, 2019). Die Prävalenz der COPD steigt weiterhin (Bednarek et al., 2008). Durch die hypobaren Luftdruckverhältnisse in einer Flugzeugkabine kommt es bei allen Passagieren zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung, was vor allem bei pulmonal vorerkrankten Passagieren potentiell kritisch sein kann (Edvardsen et al., 2012; Mortazavi et al., 2003). Zudem werden Gehstrecken an Flughäfen durch eine zunehmende Größe dieser immer länger, was vor allem nach einer Flugreise bei Passagieren mit durch eine pulmonale Grunderkrankung ohnehin schon eingeschränkte Ausdauerleistung zu ausgeprägten Symptomen führen kann (Aerospace Medical Association et al., 1996).

Diese Studie ist für pulmonal vorerkrankte Patienten, die eine Flugreise unternehmen möchten, relevant, da die Bewertung der Flugtauglichkeit aufwendig und die Bereitstellung von Sauerstoff während eines Fluges häufig kostspielig ist (Campbell et al., 2018). Außerdem gibt es keine Leitlinie, die Medizinern eine klare Vorgabe zur Bewertung der Flugtauglichkeit eines Patienten macht. Die bislang existierenden Richtlinien sind häufig sehr vage formuliert und basieren auf Expertenmeinungen. Auch gibt es Hinweise auf eine fehlende Reproduzierbarkeit der in den Richtlinien ausgesprochenen Empfehlungen (Akerö et al., 2008; Robson et al., 2008).

Aus medizinischer Sicht dient die Evaluation der Flugtauglichkeit der Vermeidung medizinischer Notfälle während eines Fluges. Ökonomisch gesehen sollen Deviationen und dadurch entstehende, hohe Zusatzkosten vermieden werden. Somit ist es von großer Bedeutung die Patienten zu identifizieren, die wirklich zusätzlichen Sauerstoff während eines Fluges benötigen.

In dieser Arbeit wurde die Auswirkung einer dreistündigen Flugsimulation in einer Unterdruckkammer auf die Ausdauerbelastungsfähigkeit untersucht. Außerdem wurde untersucht, ob es Parameter gibt, die mit dem SpO<sub>2</sub>-Nadir während einer Flugsimulation korrelieren bzw. diesen valide vorhersagen können. Dabei zeigte sich eine statistisch, jedoch nicht klinisch signifikante Verringerung der 6MWD im Vergleich der 6MWD vor und nach Flugsimulation. Die Verringerung der 6MWD von Probanden mit NIV-Therapie war nicht signifikant größer, als die der Probanden ohne NIV-Therapie. Es ergab sich eine Korrelation zwischen SpO<sub>2</sub>-Nadir und S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, die vor Flugsimulation gemessen wurde, sowie zwischen SpO<sub>2</sub>-Nadir und K<sub>CO</sub>. Außerdem konnte in der

Regressionsanalyse ein Modell errechnet werden, welches zur Vorhersage des SpO<sub>2</sub>-Nadirs letztlich nur die K<sub>CO</sub> als signifikanten Parameter einschließt.

#### **4.1 Diskussion von Material und Methodik**

In die hier vorgestellte Studie konnten letztlich 35 Patienten eingeschlossen werden. Diese Patienten konnten nicht zufällig ausgewählt werden, da aufgrund der zeitaufwändigen Messungen sowie Ausschlusskriterien wie Klaustrophobie insgesamt nur wenige Patienten bereit waren an der Studie teilzunehmen. Auch andere Studien zur Untersuchung der Flugtauglichkeit pulmonal vorerkrankter Passagiere wurden nur mit kleinen Studienpopulationen durchgeführt (Christensen et al., 2000; Dillard et al., 1995; Kelly et al., 2008; Martin et al., 2007; Naughton et al., 1995; Schwartz et al., 1984). Es ist fraglich, ob die sehr kleine Probandenzahl es zulässt, die Ergebnisse dieser und anderer Studien auf eine größere Population zu übertragen und ob sie somit repräsentativ sind. Das primäre Outcome dieser Studie war eine klinisch signifikante Wegstreckenabnahme von mindestens 20 %. Zumindest für diesen Parameter können aufgrund der Poweranalyse valide Aussagen getroffen werden.

Der 6MWT wurde als Messmethode eingesetzt, da er bei COPD-Patienten stark mit der maximalen Sauerstoffaufnahme in Milliliter (VO<sub>2</sub>max) korreliert und so valide und zuverlässig die Ausdauerleistungsfähigkeit abbilden kann (Guyatt, Thompson, et al., 1985; Singh et al., 2014). Der Einfluss einer Flugsimulation oder eines Fluges auf die 6MWD wurde bislang noch nicht von anderen Autoren untersucht.

In Bezug auf diese Studie ist es fraglich, ob die 6MWD die am Flughafen zurückzulegenden Distanzen ausreichend gut abbildet. Gerade an größeren Flughäfen müssen häufig Strecken beim Umsteigen zurückgelegt werden, die eine Zeit von sechs Minuten deutlich überschreiten. Daten zu durchschnittlich zurückzulegenden Strecken an Flughäfen gibt es nicht. Ebenfalls müssen Passagiere am Flughafen teilweise Treppen steigen oder Steigungen überwinden, was zu einer erhöhten Belastung des respiratorischen Systems und Herzkreislaufsystems führt. Der 6MWT wurde in dieser Studie auf einer ebenen Strecke ohne Steigungen oder Unebenheiten zurückgelegt. Somit könnte die durch die Flugsimulation resultierende Einschränkung der Ausdauerleistung deutlich unterschätzt worden sein, da diese eventuell erst nach längeren Gehstrecken oder beim Überwinden von Steigungen deutlich geworden wäre. Während des 6MWT hatten die Versuchsteilnehmer außerdem kein zusätzliches, beschwerendes Gepäck dabei, was in der Realität nahezu immer der Fall ist. Eine

zusätzliche Belastung hierdurch hätte somit unter Umständen im 6MWT kürzere 6MWD ergeben und vor allem nach Flugsimulation zu einer Zunahme der Symptome und somit einer deutlichen und so ggf. auch klinisch signifikanten Änderung der 6MWD geführt. Es muss andererseits auch bedacht werden, dass Flugreisende mit gesundheitlichen Problemen an Flughäfen in der Regel die Möglichkeit haben mit einem Rollstuhl, elektrischen Fahrzeugen oder Personenfließbändern größere Strecken zurück zu legen. Dadurch wird die körperliche Anstrengung deutlich reduziert oder entfällt sogar gänzlich.

Die Erhebung der 6MWD erfolgte in dieser Studie am Vortag vor Flugsimulation sowie am Tag der Flugsimulation jeweils vor und nach Simulation. Es besteht eine starke Evidenz für das Vorhandensein eines Lerneffekts, sodass beim zweiten Durchführen des Tests längere Gehstrecken während der sechs Minuten zurückgelegt werden (Guyatt, Sullivan, et al., 1985; Holland et al., 2014). Mehrere Autoren beschreiben beim zweiten 6MWT in kurzem zeitlichen Abstand eine statistisch signifikante Verlängerung der Gehstrecke im Vergleich zum erstmalig durchgeführten 6MWT (Hernandes et al., 2011; Sciurba et al., 2003; Singh et al., 2014). Gleiches beschreiben auch Stevens et al., die jedoch zusätzlich einen dritten 6MWT in kurzem zeitlichem Abstand durchführten. Zwischen zweitem und dritten 6MWT konnten sie keinen signifikanten Unterschied mehr feststellen (Stevens et al., 1999). Im Gegensatz dazu beschreiben Leads et al. eine signifikante Zunahme der 6MWD im Verlauf der Durchführung von drei an einem Tag durchgeführten 6MWT. Weitere Tests in kurzem zeitlichen Abstand ergaben keine weitere Zunahme der 6MWD (Leach et al., 1992). Welchen Einfluss das noch häufigere Durchführen eines 6MWT in größerem, zeitlichem Abstand auf die 6MWD hat ist aufgrund fehlender Studien unklar. In dieser Arbeit wurde nicht erfasst, wie häufig Patienten den 6MWT im Vorfeld bereits zurückgelegt hatten. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Probanden bereits z.B. im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen einen oder mehrere 6MWT durchgeführt haben. In dieser Arbeit wurden letztlich insgesamt drei 6MWT an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt und nur der zweite und dritte 6MWT in die Auswertung eingeschlossen, um einen Lerneffekt, der vor allem bei Durchführung von zwei 6MWT in kurzem Abstand im Vergleich vom ersten zum zweiten 6MWT beschrieben wird, auszuschließen.

Trotz der dargestellten Einschränkungen erscheint der 6MWT im Rahmen dieser Arbeit ein valides Werkzeug zur Untersuchung der Ausdauerleistung zu sein.

Die Borg-Skala wurde in dieser Arbeit eingesetzt, um den Grad der Dyspnoe sowie die Ermüdung der Beinmuskulatur zu klassifizieren.

Da Dyspnoe ein subjektives Symptom ist, stellt es sich grundsätzlich als schwierig heraus diese adäquat zu messen. Es gibt keinen objektiv zu erhebenden Wert, der mit der Messung der Dyspnoe korreliert (Eakin et al., 1993).

Die Verlässlichkeit der Borg-Skala als Messinstrument ist strittig. In mehreren Studien wurde berichtet, dass die Höhe der Dyspnoe-Einschätzungen bei aufeinanderfolgenden Tests im Verlauf niedriger ausfiel (Belman et al., 1991; Wilson et al., 1989). In der Untersuchung von Wilson et al. konnte dieses Phänomen vor allem beobachtet werden, wenn die Erhebungen mit größerem zeitlichen Abstand erfolgte, nicht jedoch bei der Durchführung/Abfrage der Borg-Skala mehrmals am gleichen Tag (Wilson et al., 1989). Sciurba et al. hingegen beschreiben einen Anstieg des Borg-Score in Bezug auf die Dyspnoe bei zwei aufeinander folgenden Anwendungen. Nutzt man den Borg-Score zur Abfrage der Ermüdung der Beinmuskulatur, stellten Sciurba et al. keine signifikanten Änderungen in den Werten fest (Sciurba et al., 2003).

Die Tatsache, dass Dyspnoe nur subjektiv bewertet und nicht objektiv gemessen werden kann, macht jedes Instrument zur Klassifizierung von Dyspnoe für Fehler anfällig. Dennoch erschien die Borg-Skala für diese Arbeit ein einfach verständliches und leicht anzuwendendes Instrument zu sein, um das Ausmaß der Dyspnoe bei den Probanden zu erfragen. Zudem wurde sie mehrfach am gleichen Tag und nicht in größerem zeitlichem Abstand verwendet, was die einzelnen Messzeitpunkte und damit verbundene Borg-Werte vergleichbar machen sollte.

Die Sauerstoffsättigung wurde zu verschiedenen Zeitpunkten transkutan mittels Pulsoxymeter am Finger sowie mittels kapillärer Blutgasanalyse gemessen. Während der Flugsimulation erfolgten halbstündliche Messungen der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter. Kritisch muss hier betrachtet werden, dass aus der Sauerstoffsättigung aufgrund der S-förmig verlaufenden Sauerstoffbindungskurve der  $P_{aO_2}$  nur in Grenzen adäquat geschätzt werden kann. Es kann also auch bei abnormer Erniedrigung des  $P_{aO_2}$  eine hohe Sättigung des Hämoglobins im kapillären Blut bestehen bleiben und gemessen werden (Mohr, 2008). Genauere Ergebnisse hätte man in dieser Arbeit somit erzielen können, wenn auch während der Flugsimulation kapilläre Blutgasanalysen zur Bestimmung des  $P_{aO_2}$  durchgeführt worden wären. Dies war aufgrund der fehlenden

Möglichkeit der Durchführung von Blutgasanalysen in der Unterdruckkammer nicht möglich.

Die  $P_{aO_2}$ -Bestimmung mittels kapillärer Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen kann zudem fehlerhaft sein, da hier der Standardfehler bei der Bestimmung des  $P_{aO_2}$  aus dem kapillären Sauerstoffpartialdruck bei 6 mmHg liegt (Zavorsky et al., 2007). Dennoch besteht laut Heidari et al. eine gute Korrelation zwischen in der arteriellen Blutgasanalyse bestimmten Parametern (pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $HCO_3$  und BE) und denen in einer kapillären Blutgasanalyse gemessenen Parametern (Heidari et al., 2013). In dieser Arbeit wurde präzise auf die Einwirkzeit der Finalgon®-Creme zur Hyperämisierung des Ohrläppchens geachtet, um die Fehlerhaftigkeit zu minimieren. Auf arterielle Blutgasanalysen zur genauen Bestimmung des  $P_{aO_2}$  wurde aufgrund der hohen Invasivität sowie möglichen hiermit assoziierten Komplikationen verzichtet.

Außerdem wurde die  $SpO_2$  während der 6MWD nicht kontinuierlich gemessen, sodass während der Belastung aufgetretene Sättigungsabfälle nicht dokumentiert werden konnten. Diese können jedoch wie bereits durch Edvardsen et al. 2012 beschrieben zur Vorhersage des  $SpO_2$ -Nadirs während einer hypobaren Hypoxämie sinnvoll sein und hätten ggf. das Regressionsmodell verbessern können (Edvardsen et al., 2012).

Im Personenflugverkehr herrscht in Flugzeugkabinen ein Luftdruck entsprechend einer Höhe von bis zu 8 000 ft (2 438 m) (Ahmedzai et al., 2011). Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit für die Flugsimulation ein Druck in der Unterdruckkammer entsprechend einer Höhe von 2 440 m gewählt. Die Dauer der Flugsimulation mussten die Probanden aufgrund der räumlich sehr kleinen Unterdruckkammer in sitzender Position ohne Möglichkeit aufzustehen verbringen. Infolge dessen bilden die Ergebnisse dieser Studie sicher nur eingeschränkt eine reale Flugreise ab, da normalerweise das Aufstehen und Umherlaufen während des Fliegens möglich ist. Eine bereits leichte körperliche Betätigung, die z.B. zur Vermeidung thrombembolischer Ereignisse empfohlen wird, kann während eines Fluges bei pulmonal vorerkrankten Passagieren zu einer starken Aggravation der Hypoxämie und somit ausgeprägten Symptomen führen (Akerö et al., 2005; British Thoracic Society Standards of Care, 2002; Christensen et al., 2000; Seccombe et al., 2004). Körperliche Betätigungen, wie sie im Flugzeug z.B. beim Toilettengang auftreten, konnten in dieser Studie somit nicht durchgeführt und entsprechend ggf. resultierende Sauerstoffsättigungsabfälle nicht aufgezeichnet werden.

Es erscheint so möglich, dass ein Teil der Probanden, die über keinerlei Symptome während der Flugsimulation klagten, unter zusätzlicher körperlicher Belastung deutliche Symptome entwickelt hätten und eine größere Anzahl von Sauerstoffsättigungsabfällen  $< 85\%$  mit folglich niedrigerem  $\text{SpO}_2$ -Nadir aufgetreten wären.

Trotzdem gilt die Flugsimulation in einer Unterdruckkammer als Goldstandard für die Evaluation der Flugtauglichkeit, da z.B. der HAST nur mittels normobarer Hypoxämie eine Höhenexposition simulieren kann (Martin et al., 2007). Einer realen Flugreise entsprechend kommt es neben der Hypoxämie zur Ausdehnung des thorakalen Gasvolumens sowie zu einer verminderten Luftfeuchtigkeit, was besonders für pulmonal vorerkrankte Patienten eine zusätzliche Belastung darstellt (Silverman et al., 2009). Somit erscheint die Höhensimulation in einer Unterdruckkammer einen Flug besser zu simulieren als der HAST. Bessere Bedingungen hätte man letztlich nur mit einem realen Flug schaffen können, was jedoch einen immens hohen Kostenaufwand bedeutet hätte.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

In dieser Studie sollte die Auswirkung einer Flugsimulation auf die motorische Ausdauerleistung sowie Atempumpleistung von COPD Patienten untersucht werden.

Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, war in dieser Studie die Verringerung der 6MWD, die die Ausdauerleistung abbilden sollte, vor und nach der Flugsimulation statistisch signifikant. Der Mittelwert der absoluten Veränderung der 6MWD lag bei 35 m, was einer Verringerung der 6MWD nach der Flugsimulation im Vergleich zu vorher um ca. 10 % entspricht.

Verschiedene Autoren haben im Vorfeld beschrieben, dass entsprechend vorliegender Studien eine Veränderung der 6MWD im Mittel von 30 m als geringster relevanter Unterschied (minimal important difference, MID) festgelegt werden konnte (Holland et al., 2014; Singh et al., 2014). Im Gegensatz dazu fanden Redelmeier et al. 1997 in einer Studie heraus, dass der geringste klinisch relevante Unterschied der 6MWD bei 54 m lag (Redelmeier et al., 1997). Auch die Reduktion der Gehstrecke um weniger als 54 m kann für den Patienten ein klinisch relevanter Unterschied sein, wenn die in sechs Minuten zurückgelegte Gehstrecke sehr klein ist (Solway et al., 2001). Für Patienten mit sehr geringer Ausgangs-6MWD von z.B. 100 m entspräche einer Verringerung um 54 m eine Einbuße von mehr als der Hälfte ihrer Gehstrecke. Für Patienten mit einer großen Ausgangsgehstrecke erscheint eine Reduktion um 54 m weniger gravierend zu sein. Es scheint also sinnvoll zu sein eine Reduktion der Gehstrecke in prozentualem

Anteil zu betrachten und nicht in absoluten Zahlen. Deshalb wurde in dieser Studie der geringste klinisch relevante Unterschied der 6MWD nach einem simulierten Mittelstreckenflug bei 20 % definiert. Wegstreckenänderungen größer als 20 % scheinen eine bedeutsame Einschränkung für den Patienten darzustellen.

In dieser Untersuchung wurde somit zwar eine statistisch signifikante Änderung der 6MWD, jedoch nicht die zuvor definierte klinisch signifikante Änderung von 20 % erreicht. Es muss also bezweifelt werden, dass die Reduktion der 6MWD in dieser Studie um im Mittel 35 m, entsprechend einer Reduktion um 10 % im Vergleich zur 6MWD vor Flugsimulation, eine bedeutsame Einschränkung für die Patienten darstellt und somit eine klinische Relevanz hat.

Angenommen, dass die Bedingungen an Flughäfen ähnlich sind, kann bei zwar statistisch signifikanter Veränderung der 6MWD, jedoch nicht erreichtem, minimal klinisch relevantem Unterschied, davon ausgegangen werden, dass Passagiere, die vor dem Flug keine respiratorischen Probleme aufwiesen, diese auch nach dem Flug während der körperlichen Belastung nicht entwickeln. Eine mögliche Begründung hierfür kann in der fehlenden körperlichen Belastung während der Flugsimulation und somit einhergehenden, geringeren Belastung der Atempumpe liegen, was letztlich dazu führte, dass die Ausdauerleistung nach Flugsimulation weniger eingeschränkt war. Gerade Belastungen wie Aufstehen oder Herumlaufen während eines Fluges führen zur kompensatorischen Hyperventilation und somit zusätzlicher Erschöpfung der Atempumpe und somit bei zwischenzeitlicher, fehlender Erholung zur herabgesetzten Ausdauerleistung nach einer Flugreise.

Vor Beginn der Untersuchung bestand die Annahme, dass Probanden, bei denen aufgrund von einer vorbestehenden, ventilatorischen Insuffizienz eine NIV-Therapie etabliert ist, nach Flugsimulation eine relativ gesehen größere Reduktion der 6MWD erfahren würden als Probanden ohne NIV-Therapie. Diese Annahme beruhte auf der Tatsache, dass es bei Probanden mit NIV-Therapie schneller zu einer Erschöpfung der Atempumpe kommt, was durch die Flugsimulation und damit einhergehender Hyperventilation verstärkt wird und so zu einer verminderten Ausdauerleistung führen könnte. Diese Annahme konnte nicht bestätigt werden. Die regelmäßige Nutzung einer NIV-Therapie und die damit einhergehende Entlastung der Atemmuskulatur führt laut Wijkstra et al. und Dreher et al. zu einer Verbesserung der Ausdauerleistung und Belastbarkeit sowie Reduktion der Dyspnoe (Dreher et al., 2007; Wijkstra et al., 2003).

Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass durch die NIV-Therapie bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz nahezu gleiche Ausgangsbedingungen geschaffen werden wie sie bei Probanden ohne NIV-Therapie vorherrschen. So ist der fehlende statistisch signifikante Unterschied in den Änderungen der 6MWD nach Flugsimulation beider Gruppen zu erklären.

Es bestand außerdem die Annahme, dass Probanden mit formal positivem HAST, also letztlich niedrigerem  $\text{SpO}_2$ -Nadir, eine kürzere 6MWD nach Flugsimulation zurücklegen als die Probanden mit formal negativem HAST. Die 6MWD nach Flugsimulation bei Probanden mit formal positivem und formal negativem HAST unterschieden sich in dieser Studie nicht. Die  $\text{SpO}_2$ -Messungen 30 Minuten nach Beginn der Flugsimulation, die formal einem HAST mit einer  $\text{F}_1\text{O}_2$  von 0.15 entsprechen, waren in dieser Studie genauso wenig aussagekräftig für das Auftreten von Symptomen während der Flugsimulation wie für die Änderung der 6MWD und damit der Ausdauerleistung nach Flugsimulation. Erklärend hierfür kann sein, dass Symptome – wobei hier vor allem der Fokus auf von Patienten geäußelter Dyspnoe liegt – meist nicht mit der Ausprägtheit eines  $\text{SpO}_2$ -Abfalls korrelieren. Wie bereits in Kapitel 1.4.3 ausgeführt ist laut Manning et al. Dyspnoe eine Folge von komplexen Interaktionen von Signalen des zentralen Nervensystems, autonomer Kerne im Bereich des Hirnstamms und des Motorcortex sowie verschiedener Mechanorezeptoren im Bereich der oberen Atemwege, der Lunge und der Brustwand. Aufgrund von bei vielen COPD-Patienten auftretender, chronischer Hypoxämie ist anzunehmen, dass diese nur einen kleinen Anteil an der Dyspnoe dieser Patienten hat (Manning et al., 1995). Die Hypoxämie wird in dieser Untersuchung abgebildet durch erniedrigte  $\text{SpO}_2$ -Werte. Nimmt man an, dass die Annahme von Manning et al. zutrifft, könnte dies die gute Toleranz von sehr niedrigen  $\text{SpO}_2$ -Werten bei vielen Probanden während der Flugsimulation erklären. Ebenso lässt sich hierdurch erklären, warum wiederum Probanden mit vergleichsweise guter  $\text{SpO}_2$  ausgeprägte Dyspnoe während der Flugsimulation verspürten.

Eine weitere Erklärung für die fehlende Korrelation von  $\text{SpO}_2$  während der Flugsimulation und Auftreten von Symptomen kann sein, dass ein nur 20-minütiger HAST nicht ausreicht, um die tatsächliche Flugtauglichkeit von COPD-Patienten zu ermitteln. Dies kann zum einen durch die kurze Zeit sowie durch den Mechanismus der normobaren Hypoxämie begründet werden. Dine et al. beschreiben, dass der  $\text{SpO}_2$ -Nadir während eines Fluges und der während eines HAST sich signifikant



unterscheiden (Dine et al., 2008). Der niedrigere SpO<sub>2</sub>-Nadir während einer Flugreise im Vergleich zum HAST kann durch fehlende Kompensationsmechanismen bei COPD-Patienten auch zu einer verstärkten Reduktion der Ausdauerleistungsfähigkeit führen. Hinzu kommen Komplikationen, die durch die hypobare Umgebung hervorgerufen werden können.

Vor Beginn der Untersuchung bestand die Annahme, dass Patienten während der Flugsimulation ein stärkeres Dyspnoeempfinden verspüren. In dieser Untersuchung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied des mittels modifizierter Borg-Skala erhobenen Dyspnoe-Scores vor, während und nach der Flugsimulation gefunden werden. Auch Seccombe et al. konnten bei Patienten mit COPD während eines HAST keinen signifikanten Anstieg der Dyspnoe anhand der Borg-Skala feststellen (Seccombe et al., 2004). Dass die Bewertung der Dyspnoe anhand dieser Skala bei wiederholtem Anwenden mit niedrigeren Werten auf der Skala einher geht, wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (Belman et al., 1991; Wilson et al., 1989). Möglicherweise hat dieses Phänomen dazu geführt, dass die Dyspnoe während der Flugsimulation durch die Probanden nach mehrmaliger Anwendung und 30-minütiger Abfrage mittels Borg-Skala als geringer eingeschätzt wurde und somit keine signifikanten Unterschiede zustande kamen.

Möglicherweise bildet die Borg-Skala das Dyspnoeempfinden der Probanden dieser Untersuchung auch gut ab und es kam wirklich während der Flugsimulation zu keiner statistisch signifikanten Zunahme der Dyspnoe. Da, wie im vorangegangenen Abschnitt bereits beschrieben, COPD-Patienten häufig an eine chronische Hypoxämie adaptiert sind, spielt diese eine eher geringerer Rolle in der Entstehung von Dyspnoe. Eine durch Hyperkapnie ausgelöste respiratorische Azidose triggert über Chemorezeptoren das Empfinden von Dyspnoe (Manning et al., 1995). COPD-Patienten mit chronischer Hyperkapnie haben durch die metabolische Kompensation unter erhöhten pCO<sub>2</sub>-Werten oft einen normwertigen pH-Wert, sodass dieser Mechanismus zumindest bei COPD-Patienten mit ventilatorischer Insuffizienz keine große Rolle in der Entstehung von Dyspnoe zu spielen scheint. Bei Patienten mit ausschließlich pulmonaler Insuffizienz trägt die akut auftretende Hyperkapnie mit konsekutivem pH-Wert-Abfall sicherlich zur Entstehung von Dyspnoe bei.

Aufgrund der durch die Flugsimulation induzierten hypobaren Hypoxämie kam es – wie vor Studienbeginn erwartet – bei den Probanden während der Flugsimulation zu statistisch signifikanten Abfällen der Sauerstoffsättigung im Vergleich von vor mit nach der Flugsimulation. Bei einem Großteil der Patienten sank die  $SpO_2$  nach 20 Minuten auf einer simulierten Flughöhe von 2 440 m – entsprechend einer Zeit 30 Minuten nach Beginn der Dekompression – unter einen Wert von 85 %.

Es wurde angenommen, dass der  $SpO_2$ -Wert 30 Minuten nach Beginn der Flugsimulation und somit 20 Minuten auf Flughöhe von 2 440 m, vergleichbar ist mit den Werten, die während eines HAST nach 20 Minuten erhoben werden. Diese Annahme basiert darauf, dass es mehrere Untersuchungen gibt, die sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei pulmonal erkrankten Probanden keinen signifikanten Unterschied zwischen  $PaO_2$  unter 20-minütigem HAST sowie dem  $PaO_2$  während einer Unterdruckkammermessung fanden (Dillard et al., 1995; Kelly et al., 2008; Naughton et al., 1995).

Legt man die Kriterien der BTS von 2011 (Ahmedzai et al., 2011) zur Interpretation des HAST zu Grunde, wäre entsprechend der Annahme, dass der  $SpO_2$ -Wert, der 30 Minuten nach Beginn der Flugsimulation gemessen wurde, dem Wert nach einem 20-minütigen HAST entspricht, bei 30 der in dieser Studie untersuchten 35 Patienten die Empfehlung mit zusätzlichem Sauerstoff zu fliegen ausgesprochen worden. 29 der 30 Patienten mit einer  $SpO_2 < 85\%$  tolerierten die Flugsimulation jedoch ohne zusätzliche Sauerstoffgabe gut und klagten über keinerlei Symptome. Dieses Phänomen wurde bereits im Vorfeld in mehreren Studien beschrieben (Gong et al., 1993; Gong et al., 1984; Rayman, 1997; Schwartz et al., 1984; Seccombe et al., 2004; Speizer et al., 1989). Im Gegensatz dazu beklagte ein Patient mit einer  $SpO_2 \geq 85\%$  zum Messzeitpunkt 30 Minuten nach Beginn der Dekompression starke Dyspnoe, woraufhin die Flugsimulation abgebrochen wurde. Wären diese Werte mittels HAST erhoben worden, hätte man dem Patienten empfohlen eine Flugreise ohne supplementären Sauerstoff vorzunehmen, was letztlich wahrscheinlich auch während eines Fluges zu entsprechenden Symptomen geführt hätte.

Ein Erklärungsversuch der Tatsache, dass ein Proband mit höherer  $SpO_2$  stärker ausgeprägte Symptome als solche mit einer niedrigeren  $SpO_2$  entwickelte, kann hier sein, dass das Empfinden von Dyspnoe individuell sehr unterschiedlich ist. Das Dyspnoeempfinden resultiert aus der Stimulation einer Vielzahl von Mechanorezeptoren der Atemwege, Lunge und Brustwand sowie zusätzlich aus der

unzureichenden Sauerstoffversorgung der peripheren Muskulatur (Parshall et al., 2012). Andere pathophysiologische Mechanismen, die bei COPD-Patienten die Dyspnoe verstärken, sind die vermehrte mechanische Belastung der Atemmuskulatur in der überblähten Lunge (Parshall et al., 2012) sowie Hypoxie-bedingte Effekte auf die kardiale Pumpleistung und das pulmonale Gefäßsystem (Mortazavi et al., 2003).

Edvardsen et al. versuchten 2013 die Ergebnisse des HAST mit den respiratorischen Symptomen während einer Flugreise in Zusammenhang zu stellen. Die HAST-Ergebnisse von Patienten mit und ohne respiratorische Symptome unterschieden sich jedoch nicht voneinander (Edvardsen et al., 2013). In anderen Untersuchungen wurde analog hierzu beschrieben, dass kein ausreichender Zusammenhang zwischen abnormalen Blutgasparametern und dem Auftreten von Dyspnoe bestehe (Parshall et al., 2012). Dies korreliert mit den Beobachtungen, die während dieser Studie gemacht wurden.

Vor dem Hintergrund der Untersuchungen dieser Studie und den entsprechenden Resultaten erscheinen eine nur 30-minütige Messung in einer Unterdruckkammer und ebenso ein 20-minütiger HAST, wenn man nur die währenddessen gemessene SpO<sub>2</sub> betrachtet, respiratorische Symptome und daraus resultierende kritische Zwischenfälle während eines Fluges nicht gut vorhersagen zu können.

Legt man diese Studie und die Tatsache, dass nach 20-minütiger Flugsimulation ein Patient ohne ausgeprägte Sauerstoffdesaturations Symptome wie Dyspnoe entwickelte, zugrunde, bleibt die Frage offen, ob die angelegten Kriterien, nach denen Patienten aktuell als flugtauglich eingeschätzt werden, nicht überarbeitungswürdig sind. Durch Netzer et al. wurde beschrieben, dass die während einer hypobaren Hypoxämie gemessene SpO<sub>2</sub> statistisch signifikant von der während einer normobaren Hypoxämie gemessenen SpO<sub>2</sub> differiert (Netzer et al., 2017). Andere Autoren bewerten im Gegensatz zu den in dieser Studie gemachten Beobachtungen den HAST als gut geeignet für die Vorhersage von Sauerstoffdesaturationen während eines Fluges. Sie bezeichnen Patienten, die den HAST bestanden haben, als flugtauglich ohne zusätzliche Sauerstoffgabe (Coker et al., 2007; Kelly et al., 2008). Bei Kelly et al. bestand 2008 die Patientenpopulation jedoch lediglich aus 13 Probanden.

In Zusammenschau der Ergebnisse und zuvor durchgeführten Studien muss angenommen werden, dass die Vorhersage von respiratorischen Zwischenfällen während eines Fluges besser durch eine experimentelle Umgebung im Sinne einer länger andauernden, hypobaren Exposition erfolgen kann als durch einen HAST. Bei

einer Flugsimulation in einer Unterdruckkammer kommen zusätzliche Faktoren wie die Erhöhung des intrathorakalen Gasvolumens hinzu, die zu weiteren Problemen wie z.B. einer Ruptur von vorbestehenden Bullae und somit zum Pneumothorax bei pulmonal vorerkrankten Passagieren führen können (Mortazavi et al., 2003). Durch die beim HAST induzierte normobare Hypoxämie durch Inspiration einer verminderten Sauerstofffraktion können diese Umgebungsbedingungen nicht adäquat simuliert werden.

Eine Schwierigkeit der regulären Testung der Flugtauglichkeit mittels hypobarer Flugsimulation besteht jedoch in der wenig weiten Verbreitung von Unterdruckkammern (Ahmedzai et al., 2011), sodass entsprechende Expositionen mit einem hohen Aufwand verbunden sind. Ebenso ist die Messung mittels dieser Methode, die als Goldstandard gilt, zeitlich deutlich aufwendiger als ein HAST.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Parameter zu finden, die den Sauerstoffsättigungsabfall während der Flugsimulation vorhersagen können.

In der Untersuchung der Korrelation von vor der Flugsimulation erhobener Parameter mit dem Ausmaß der Hypoxämie während der Flugsimulation korrelierte wie in Kapitel 3.6 dargestellt die Diffusionskapazität gut mit dem Sauerstoffsättigungs-Nadir. Dies ist nicht verwunderlich, da mittels der Diffusionskapazität die Fähigkeit der Lunge Gase vom Alveolarraum in das Blut zu transportieren, gemessen wird. Dieses Ergebnis stützen auch die Resultate bereits früher durchgeführter Studien (Kelly et al., 2008; Kelly et al., 2009). Kelly et al. beschrieben 2009, dass Patienten mit einer erniedrigten  $K_{CO}$  die größte Wahrscheinlichkeit für einen Sauerstoffabfall in der Höhe habe, jedoch auch am meisten von einer supplementären Sauerstoffgabe profitieren (Kelly et al., 2009). Akero et al. beschrieben ebenfalls 2005 eine Korrelation zwischen  $K_{CO}$  und der  $P_{aO_2}$  gemessen 1 Stunde und 4 Stunden nach Start während eines 5 Stunden und 40 Minuten dauernden Fluges (Akero et al., 2005).

Bislang wird die Betrachtung der Diffusionskapazität zur Testung der Flugtauglichkeit nicht empfohlen. Es sollte entsprechend dieser und anderer Studienergebnisse erwogen werden die Diffusionskapazität in Modelle zur Vorhersage der Sauerstoffsättigung während eines Fluges und somit zur Beurteilung der Flugtauglichkeit von Patienten aufzunehmen.

Es zeigte sich außerdem eine statistische Signifikanz in der Korrelation von SpO<sub>2</sub>-Nadir und dem vor der Flugsimulation gemessenen P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>. Bereits 1984 beschrieben Schwartz et al., dass in einer von ihnen durchgeführten Untersuchung mit 13 COPD-Patienten die innerhalb von 2 Stunden vor dem Flug gemessene P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> mit der auf einer Höhe von 1 650 m gut korrelierte (Schwartz et al., 1984). Ebenso konnte durch Dillard et al. 1989 und Gong et al. 1984 die verlässliche Vorhersagbarkeit des P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> in der Höhe durch den vor dem Flug am Boden gemessenen P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>-Wert nachgewiesen werden (Dillard et al., 1989; Gong et al., 1984).

Als weiterer wichtiger Parameter zur Vorhersage der P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> in der Höhe wurde außerdem die FEV<sub>1</sub> beschrieben (Dillard et al., 1989; Dillard et al., 1993). In der vorliegenden Arbeit hingegen zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>Alt und FEV<sub>1</sub>.

Robson et al. stellten in einer Studie dar, dass die SpO<sub>2</sub> während eines HAST mit einer F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> von 0.15 mit der SpO<sub>2</sub> auf NN zwar schwach, jedoch statistisch signifikant korrelierte (Robson et al., 2008). In der hier dargestellten Untersuchung konnte in der linearen Regressionsanalyse keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der SpO<sub>2</sub> auf NN und der SpO<sub>2</sub> auf Flughöhe gefunden werden.

Im Gegensatz zu vielen Untersuchungen zur Bestimmung der Flugtauglichkeit von COPD-Patienten beschrieben Christensen et al., dass sie keine Korrelation zwischen der P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> auf Bodenhöhe bzw. der P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> auf 2 438 m Höhe und der FEV<sub>1</sub> finden konnten. Ebenso bestand keine Korrelation zwischen der K<sub>CO</sub> und der P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> auf 2 438 m – wie es in dieser Studie nachgewiesen werden konnte (Christensen et al., 2000).

Die in diesem Zusammenhang genannten Studien hatten, ebenso wie diese Studie, kleine Teilnehmerzahlen. Die differierenden Ergebnisse kommen somit möglicherweise durch die fehlende Repräsentativität zustande. Ergebnisse, die besser auf eine größere Population übertragen werden könnten, würde man nur mit sehr großen Studienpopulationen erhalten, was bei hohem Aufwand für die Probanden schwer zu realisieren scheint.

Letztlich bleibt die Frage bestehen, ob die Betrachtung des SpO<sub>2</sub>-Nadirs bzw. die Korrelation von Parametern mit dem SpO<sub>2</sub>-Nadir der richtige Ansatz für die Evaluation der Flugtauglichkeit ist. Aktuell wird dies in den meisten Richtlinien zur Beurteilung der Flugtauglichkeit so gehandhabt. Es konnte beobachtet werden, dass auch Patienten mit niedrigem SpO<sub>2</sub>-Nadir ohne Symptome die Flugsimulation überstanden haben,

andere mit vor der Flugsimulation erhobenen Werten ohne gegebene Indikation für supplementären Sauerstoff während einer Flugreise jedoch starke Symptome entwickelten. Möglicherweise gilt es andere Parameter zu betrachten, um die Flugtauglichkeit zu bewerten oder letztlich doch bei allen Patienten eine zeitaufwändige Flugsimulation in einer Unterdruckkammer durchzuführen und entsprechend der dabei auftretenden Symptome die Flugtauglichkeit mit oder ohne supplementären Sauerstoff zu attestieren.

Außerdem spielt letztlich auch die Dauer eines Fluges eine große Rolle für die Entwicklung von Symptomen bei COPD Patienten. Sowohl Hyperventilation als auch eine steigende Herzfrequenz bis hin zur Tachykardie sind physiologische Reaktionen auf eine Hypoxämie (Akerö et al., 2005). Selbst wenn es Patienten über eine Zeit von knapp 3 Stunden schaffen eine erniedrigte SpO<sub>2</sub> stabil zu halten, kann es sein, dass diese Kompensationsmechanismen nach einer längeren Flugdauer, wie z.B. bei Langstreckenflügen, erschöpft sind. Hierdurch könnte es im Verlauf zu einem weiteren Abfall der Sauerstoffsättigung kommen, sodass es sinnvoll erscheint bei der Evaluation der Flugtauglichkeit auch die Länge der bevorstehenden Flugreise mit einzuschließen.

## 5 Ausblick

Alle Studien, die es bislang bezüglich der Untersuchung von Flugtauglichkeit von COPD-Patienten gibt, haben kleine Probandenzahlen. Häufig differieren die Ergebnisse der Studien dadurch. Es wäre notwendig Studien mit größeren Teilnehmerzahlen durchzuführen, die nach Randomisierung z.B. HAST und die hypobare Flugsimulation in einer Unterdruckkammer vergleichen und außerdem andere Methoden, wie z.B. arterielle Blutgasanalysen, während einer solchen Simulation zur Erhebung entsprechender Parameter einsetzen.

Interessant wäre es zudem zu untersuchen, ob bei Patienten, die während der Flugsimulation einen  $\text{SpO}_2$ -Nadir  $< 86\%$  entwickeln, eine zweite Flugsimulation mit supplementärem Sauerstoff durchzuführen, um zu vergleichen, ob die 6MWD nach Flugsimulation größer ist als nach Flugsimulation ohne supplementären Sauerstoff.

Die Evaluation der Flugtauglichkeit sollte außerdem zusätzlich zuvor gemachte Erfahrungen bei Reisen auf größeren Höhen oder stattgehabten Flugreisen z.B. mittels Fragebögen erheben, wie bereits von Edvardsen et al. gefordert (Edvardsen et al., 2011). Trotz niedrigem  $\text{SpO}_2$ -Nadir treten häufig – wie auch in dieser Studie – keine Symptome auf. Die Notwendigkeit der Bereitstellung von Sauerstoff während eines Fluges könnte somit besser evaluiert werden.

Pulmonal erkrankte Menschen sind vor vielfältige Herausforderungen gestellt bevor sie eine Flugreise antreten. Die Prävalenz pulmonaler Erkrankungen und somit auch der COPD ist steigend. Die je nach Fluggesellschaft variierende Möglichkeit der Bereitstellung von zusätzlichem Sauerstoff und teilweise entstehende, hohe Kosten hierfür bedeuten einen hohen zusätzlichen Aufwand. Nicht allein deshalb, sondern auch zur Prävention möglicher pulmonaler Symptome und Komplikationen während einer Flugreise, ist es wichtig, dass die Vorhersagbarkeit solcher Symptome weiter untersucht wird.

## **Zusammenfassung**

Zumindest bis zum Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie gab eine steigende Zahl an Flugreisenden mit einem Zuwachs von 6,4 % im Jahr 2018 im Vergleich zum Vorjahr. Ebenso zeigen sich auch in Bezug auf die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung steigende Zahlen. Durch die während eines Fluges in der Flugzeugkabine vorherrschenden, hypobaren Luftdruckverhältnisse kommt es bei allen Passagieren zum Abfall der Sauerstoffsättigung. Symptomatisch betroffen sind hier vor allem pulmonal vorerkrankte Passagiere.

Durch größer werdende Flughäfen aufgrund von vermehrtem Flugverkehr werden auch die Gehstrecken an den Flughäfen immer länger. Aufgrund einer ohnehin schon eingeschränkten Ausdauerleistung bedingt durch die pulmonale Vorerkrankung können sowohl der Flug, als auch die darauffolgende, am Flughafen zurück zu legende Gehstrecke bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenerkrankung leiden, zur Manifestation ausgeprägter respiratorischer Symptome wie starker Dyspnoe führen.

Die Daten und Empfehlungen zur Einschätzung der Flugtauglichkeit pulmonal vorerkrankter Patienten sind uneinheitlich. Hinzu kommt, dass die Möglichkeit supplementären Sauerstoff durch eine Fluggesellschaft zu erhalten nicht immer gegeben und oft mit hohen Kosten verbunden ist.

Ziel dieser Arbeit war es die Auswirkungen einer dreistündigen Flugsimulation in einer Unterdruckkammer auf die Ausdauerbelastungsfähigkeit – gemessen mittels 6-Minuten-Gehtest – von an chronisch obstruktiver Lungenerkrankung leidenden Patienten zu untersuchen. Die Hypothese, dass eine Flugreise bei pulmonal vorerkrankten Patienten durch Erschöpfung der Atempumpe zur Hyperkapnie und Hypoxämie und somit zu einer verminderten Ausdauerleistungsfähigkeit führt, sollte untersucht werden. Zudem wurde die Korrelation von vor der Flugsimulation erhobener Parameter mit dem Sauerstoffnadir während der Flugsimulation untersucht. Dies kann für die Patienten wichtig sein, da es die Einschätzung der Flugtauglichkeit von an chronisch obstruktiver Lungenerkrankung erkrankten und generell pulmonal vorerkrankten Patienten vereinfachen könnte. Bislang gilt die zeitaufwändige Messung in der Unterdruckkammer als Goldstandard für die Einschätzung der Flugtauglichkeit. Zudem steht als vereinfachte Testung der Hypoxie-Inhalations-Test, der durch Inhalation einer verminderten Sauerstofffraktion eine normobare Hypoxämie induziert, zur Verfügung. Für die Simulation eines Fluges wurde eine dreistündige Exposition in einer Unterdruckkammer gewählt.



In dieser Arbeit zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der 6-Minuten-Gehstrecke im Vergleich von vor und nach der Flugsimulation. Die zuvor definierte klinische Signifikanz der Wegstreckenänderung wurde nicht erreicht. Die Verringerung der 6-Minuten-Gehstrecke von Probanden mit manifester ventilatorischer Insuffizienz und etablierter Nicht-invasiver-Ventilations-Therapie war nicht ausgeprägter, als die derer ohne ventilatorische Insuffizienz und somit ohne Nicht-invasiver-Ventilations-Therapie. Die vor der Flugsimulation gemessene arterielle Sauerstoffsättigung und die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid korrelierten mit dem Sauerstoffsättigungsnadir während der Flugsimulation. Außerdem konnte mittels Regressionsanalyse ein Modell zur Vorhersage des Sauerstoffsättigungs-Nadirs mittels der Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid erstellt werden.

Die tatsächliche Einschränkung der Ausdauerleistung von COPD Patienten nach einer Flugreise erscheint anhand der Ergebnisse dieser Arbeit fraglich. Die Grundvoraussetzungen während der Durchführung der 6-Minuten-Gehstrecke waren durch fehlendes Gepäck und gerade Strecke jedoch auch leichter als die an einem Flughafen. Somit könnte die tatsächliche Reduktion der 6-Minuten-Gehstrecke unterschätzt worden sein.

Die durch die Flugsimulation induzierte hypobare Hypoxämie wurde durch die Probanden trotz teilweise ausgeprägter Sättigungsabfälle in der Regel gut toleriert. Entsprechend bestehender Richtlinien wäre den meisten Patienten empfohlen worden eine Flugreise mit supplementärem Sauerstoff anzutreten. Akute Dyspnoe führte jedoch nur bei zwei Probanden zum Abbruch der Flugsimulation. Letztlich scheint es notwendig, die Richtlinien zur Bewertung der Flugtauglichkeit anhand größerer Studien neu zu bewerten und entsprechend anzupassen.

## Summary

At least until the beginning of the Sars-CoV-2 pandemic there was an increase of air travel by 6.4 % in 2018 compared to 2017. The prevalence of COPD is also increasing. Due to the decreased cabin pressure during air travel, the oxygen saturation in all passengers drops. In this situation especially passengers with preexisting pulmonary diseases develop symptoms.

The increase in air travel is the reason for growing airports, which causes longer walking distances at airports. Patients suffering from COPD already have a decreased endurance performance. Air travel followed by longer walking distances at the destination airport can cause very strong symptoms like severe dyspnea in patients suffering from pulmonary diseases.

There are inconsistencies both in the data situation and in suggestions to evaluate the fitness to fly of passengers who suffer from a respiratory disease. The possibility to obtain supplementary oxygen during air travel is not always given and often involves high costs.

The object of this thesis was to investigate the impact of hypobaric flight simulation lasting three hours on exercise endurance of COPD patients, measured by a six-minute walking test. The hypothesis that air travel causes hypercapnia and hypoxia in patients with preexisting pulmonary diseases by increasing exhaustion of the respiratory pump was to be examined. Furthermore, the correlation between parameters collected prior to the flight simulation and the lowest oxygen saturation during the flight simulation was examined. This can be really important to patients because it could facilitate the evaluation of fitness to flight in patients suffering from COPD or other pulmonary diseases. To date, measurements in a hypobaric chamber are the gold standard to evaluate the fitness to flight. Furthermore, there is an easier test – the hypoxia altitude simulation test – which causes a normobaric hypoxia by breathing a lower oxygen fraction.

In this study, a three-hour lasting exposition in a hypobaric chamber was chosen to simulate an air travel.

This study found that there was a statistically significant reduction of the six-minute walking distance when comparing the distances before and after the flight simulation. The previously defined clinical significance was not reached. The decrease of the six-minute walking distance in patients with manifest pulmonary insufficiency and established non-invasive ventilation was not bigger than in patients without pulmonary

insufficiency and consequently without non-invasive ventilation. The oxygen saturation and the diffusion capacity for carbon monoxide measured prior to flight simulation correlated with the lowest oxygen saturation during the flight simulation. Moreover, a model to predict the lowest oxygen saturation during flight simulation by using the diffusion capacity for carbon monoxide could be developed by means of regression analysis.

Looking at the study results, the actual reduction of the exercise endurance of patients suffering from COPD after air travelling seems questionable. However, the basic requirement during the six-minute walking test was easier due to the lack of luggage and a flat, straight track without any stairs or inclinations. Thus, the real reduction of the six-minute walking distance could have been underestimated.

Hypobaric hypoxia caused by flight simulation was very well tolerated by the participants despite partially huge decreases of oxygen saturation. According to existing directives, most patients would have been called fit for flight only with supplemental oxygen during air travel. But acute dyspnea only caused two participants the termination of the running flight simulation. Finally, it seems to be necessary to reevaluate and adjust existing directives by conducting bigger studies.

## Literaturverzeichnis

Adams, L., Lane, R., Shea, S. A., Cockcroft, A., & Guz, A. (1985). Breathlessness during different forms of ventilatory stimulation: a study of mechanisms in normal subjects and respiratory patients. *Clin Sci (Lond)*, 69(6), 663-672. doi:10.1042/cs0690663

Aerospace Medical Association, & Air Transport Medicine Committee. (1996). Medical guidelines for air travel. *Aviat Space Environ Med*, 67(10), B1-16.

Aerospace Medical Association, Aviation Safety Committee, & Subcommittee, C. A. (2008). Cabin cruising altitudes for regular transport aircraft. *Aviat Space Environ Med*, 79(4), 433-439.

Aerospace Medical Association, & Medical Guidelines Task Force. (2003). Medical Guidelines for Airline Travel, 2nd ed. *Aviat Space Environ Med*, 74(5), A1-19.

Ahmedzai, S., Balfour-Lynn, I. M., Bewick, T., Buchdahl, R., Coker, R. K., Cummin, A. R., . . . Thomas, M. (2011). Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*, 66, i1-30. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200295

Airports Council International. (2019). WATR 2019. Annual World Traffic Report. Retrieved from [https://aci.aero/wp-content/uploads/2019/10/WATR\\_2019.pdf](https://aci.aero/wp-content/uploads/2019/10/WATR_2019.pdf). (Letzter Zugriff: 05.07.2020).

Akero, A., Christensen, C. C., Edvardsen, A., Ryg, M., & Skjonsberg, O. H. (2008). Pulse oximetry in the preflight evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aviat Space Environ Med*, 79(5), 518-524.

Akero, A., Christensen, C. C., Edvardsen, A., & Skjonsberg, O. H. (2005). Hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients during a commercial flight. *Eur Respir J*, 25(4), 725-730. doi:10.1183/09031936.05.00093104

Akero, A., Edvardsen, A., Christensen, C. C., Owe, J. O., Ryg, M., & Skjonsberg, O. H. (2011). COPD and air travel: oxygen equipment and preflight titration of supplemental oxygen. *Chest*, 140(1), 84-90. doi:10.1378/chest.10-0965

American Thoracic Society. (1995). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(5), S77-121.

American Thoracic Society. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(1), 111-117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102

Apte, N. M., & Karnad, D. R. (1990). Altitude hypoxemia and the arterial-to-alveolar oxygen ratio. *Ann Intern Med*, 112(7), 547-548.

Basu, C. K., Selvamurthy, W., Bhaumick, G., Gautam, R. K., & Sawhney, R. C. (1996). Respiratory changes during initial days of acclimatization to increasing altitudes. *Aviat Space Environ Med*, 67(1), 40-45.

- Bednarek, M., Maciejewski, J., Wozniak, M., Kuca, P., & Zielinski, J. (2008). Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*, 63(5), 402-407. doi:10.1136/thx.2007.085456
- Bégin, P., & Grassino, A. (1990). Role of inspiratory muscle dysfunction in chronic hypercapnia. *Chest*, 97(3), 58S.
- Belman, M. J., Brooks, L. R., Ross, D. J., & Mohsenifar, Z. (1991). Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 99(3), 566-571.
- Bradi, A. C., Faughnan, M. E., Stanbrook, M. B., Deschenes-Leek, E., & Chapman, K. R. (2009). Predicting the need for supplemental oxygen during airline flight in patients with chronic pulmonary disease: a comparison of predictive equations and altitude simulation. *Can Respir J*, 16(4), 119-124.
- British Thoracic Society Standards of Care, C. (2002). Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*, 57(4), 289-304.
- Burgel, P. R., Escamilla, R., Perez, T., Carre, P., Caillaud, D., Chanez, P., . . . Committee, I. B. S. (2013). Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respir Med*, 107(2), 233-241. doi:10.1016/j.rmed.2012.10.002
- Campbell, C. D., Smyth, M. W., Brown, L., & Kelly, E. (2018). Air Travel for Subjects Receiving Long-Term Oxygen Therapy. *Respir Care*, 63(3), 326-331. doi:10.4187/respcare.05522
- Cavaillès, A., Brinchault-Rabin, G., Dixmier, A., Goupil, F., Gut-Gobert, C., Marchand-Adam, S., . . . Diot, P. (2013). Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*, 22(130), 454-475. doi:10.1183/09059180.00008612
- Chetta, A., Castagnetti, C., Aiello, M., Sergio, F., Fabiano, N., Tzani, P., . . . Olivieri, D. (2007). Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease. *Aviat Space Environ Med*, 78(8), 789-792.
- Christensen, C. C., Ryg, M., Refvem, O. K., & Skjongsberg, O. H. (2000). Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J*, 15(4), 635-639.
- Cocks, R., & Liew, M. (2007). Commercial aviation in-flight emergencies and the physician. *Emerg Med Australas*, 19(1), 1-8. doi:10.1111/j.1742-6723.2006.00928.x
- Coker, R. K., Shiner, R. J., & Partridge, M. R. (2007). Is air travel safe for those with lung disease? *Eur Respir J*, 30(6), 1057-1063. doi:10.1183/09031936.00024707
- Collins, J. A., Rudenski, A., Gibson, J., Howard, L., & O'Driscoll, R. (2015). Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe (Sheff)*, 11(3), 194-201. doi:10.1183/20734735.001415
- Conkin, J., & Wessel, J. H., 3rd. (2008). Critique of the equivalent air altitude model. *Aviat Space Environ Med*, 79(10), 975-982.

- Cottrell, J. J. (1988). Altitude exposures during aircraft flight. Flying higher. *Chest*, 93(1), 81-84.
- Crapo, J. D., Barry, B. E., Gehr, P., Bachofen, M., & Weibel, E. R. (1982). Cell number and cell characteristics of the normal human lung. *Am Rev Respir Dis*, 125(6), 740-745. doi:10.1164/arrd.1982.125.6.740
- Criece, C. P., Baur, X., Berdel, D., Bosch, D., Gappa, M., Haidl, P., . . . Worth, H. (2015). Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie*, 69(3), 147-164. doi:10.1055/s-0034-1391345
- de Miguel Diez, J., Chancafe Morgan, J., & Jimenez Garcia, R. (2013). The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 8, 305-312. doi:10.2147/COPD.S31236
- Dellweg, D., Schmitten, J., Kerl, J., Hoehn, E., & Haidl, P. (2019). Impact of hypobaric flight simulation on walking distance and oxygenation in COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol*, 260, 1-7. doi:10.1016/j.resp.2018.11.010
- Dillard, T. A., Beninati, W. A., & Berg, B. W. (1991). Air travel in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 151(9), 1793-1795.
- Dillard, T. A., Berg, B. W., Rajagopal, K. R., Dooley, J. W., & Mehm, W. J. (1989). Hypoxemia during air travel in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 111(5), 362-367.
- Dillard, T. A., Moores, L. K., Bilello, K. L., & Phillips, Y. Y. (1995). The preflight evaluation. A comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest*, 107(2), 352-357.
- Dillard, T. A., Rosenberg, A. P., & Berg, B. W. (1993). Hypoxemia during altitude exposure. A meta-analysis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 103(2), 422-425.
- Dine, C. J., & Kreider, M. E. (2008). Hypoxia altitude simulation test. *Chest*, 133(4), 1002-1005. doi:10.1378/chest.07-1354
- Dreher, M., Storre, J. H., & Windisch, W. (2007). Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. *Eur Respir J*, 29(5), 930-936. doi:10.1183/09031936.00075806
- Eakin, E. G., Kaplan, R. M., & Ries, A. L. (1993). Measurement of dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*, 2(3), 181-191.
- Edvardsen, A., Akero, A., Christensen, C. C., Ryg, M., & Skjonsberg, O. H. (2012). Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax*, 67(11), 964-969. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201855
- Edvardsen, A., Akero, A., Hardie, J. A., Ryg, M., Eagan, T. M., Skjonsberg, O. H., & Bakke, P. S. (2011). High prevalence of respiratory symptoms during air travel in patients with COPD. *Respir Med*, 105(1), 50-56. doi:10.1016/j.rmed.2010.10.006

Edvardsen, A., Ryg, M., Akero, A., Christensen, C. C., & Skjonsberg, O. H. (2013). COPD and air travel: does hypoxia-altitude simulation testing predict in-flight respiratory symptoms? *Eur Respir J*, 42(5), 1216-1223. doi:10.1183/09031936.00157112

European Lung Foundation. (2019). Airline Index. Retrieved from <https://www.europeanlung.org/en/lung-disease-and-information/air-travel/airline-index/>. (Letzter Zugriff: 05.07.2020).

Gan, W. Q., FitzGerald, J. M., Carlsten, C., Sadatsafavi, M., & Brauer, M. (2013). Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(7), 721-727. doi:10.1164/rccm.201211-2004OC

Gendreau, M. A., & DeJohn, C. (2002). Responding to medical events during commercial airline flights. *N Engl J Med*, 346(14), 1067-1073. doi:10.1056/NEJMra012774

Gong, H. (1992). Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest*, 101(4), 1104-1113.

Gong, H., Mark, J. A., & Cowan, M. N. (1993). Preflight medical screenings of patients. Analysis of health and flight characteristics. *Chest*, 104(3), 788-794.

Gong, H., Tashkin, D. P., Lee, E. Y., & Simmons, M. S. (1984). Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*, 130(6), 980-986. doi:10.1164/arrd.1984.130.6.980

Graf, J., Stuben, U., & Pump, S. (2012). In-flight medical emergencies. *Dtsch Arztebl Int*, 109(37), 591-601. doi:10.3238/arztebl.2012.0591

Guyatt, G. H., Sullivan, M. J., Thompson, P. J., Fallen, E. L., Pugsley, S. O., Taylor, D. W., & Berman, L. B. (1985). The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*, 132(8), 919-923.

Guyatt, G. H., Thompson, P. J., Berman, L. B., Sullivan, M. J., Townsend, M., Jones, N. L., & Pugsley, S. O. (1985). How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis*, 38(6), 517-524.

Haber, P. (2013). *Lungenfunktion und Spiroergometrie Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse* (3. Auflage). Wien: Springer.

Hanning, C. D., & Alexander-Williams, J. M. (1995). Pulse oximetry: a practical review. *BMJ*, 311(7001), 367-370.

Harding, R. M., & Mills, F. J. (1983). Aviation medicine. Problems of altitude I: hypoxia and hyperventilation. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 286(6375), 1408-1410.

Heidari, K., Hatamabadi, H., Ansarian, N., Alavi-Moghaddam, M., Amini, A., Safari, S., . . . Vafaei, A. (2013). Correlation between capillary and arterial blood gas parameters in an ED. *Am J Emerg Med*, 31(2), 326-329. doi:10.1016/j.ajem.2012.08.025

- Henry, J. N., Krenis, L. J., & Cutting, R. T. (1973). Hypoxemia during aeromedical evacuation. *Surg Gynecol Obstet*, 136(1), 49-53.
- Hernandes, N. A., Wouters, E. F., Meijer, K., Annegarn, J., Pitta, F., & Spruit, M. A. (2011). Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J*, 38(2), 261-267. doi:10.1183/09031936.00142010
- Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., . . . Singh, S. J. (2014). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, 44(6), 1428-1446. doi:10.1183/09031936.00150314
- Hughes, J. M., & Pride, N. B. (2012). Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(2), 132-139. doi:10.1164/rccm.201112-2160CI
- Humphreys, S., Deyermund, R., Bali, I., Stevenson, M., & Fee, J. P. (2005). The effect of high altitude commercial air travel on oxygen saturation. *Anaesthesia*, 60(5), 458-460. doi:10.1111/j.1365-2044.2005.04124.x
- Hung, K. K., Chan, E. Y., Cocks, R. A., Ong, R. M., Rainer, T. H., & Graham, C. A. (2010). Predictors of flight diversions and deaths for in-flight medical emergencies in commercial aviation. *Arch Intern Med*, 170(15), 1401-1402. doi:10.1001/archinternmed.2010.267
- Johnson, A. O. (2003). Chronic obstructive pulmonary disease \* 11: Fitness to fly with COPD. *Thorax*, 58(8), 729-732.
- Kamaruddin, H. D., & Koros, W. J. (1997). Some observations about the application of Fick's first law for membrane separation of multicomponent mixtures. *Journal of Membrane Science*, 135(2), 147-159. doi:https://doi.org/10.1016/S0376-7388(97)00142-7
- Kaminsky, D. A., Whitman, T., & Callas, P. W. (2007). DLCO versus DLCO/VA as predictors of pulmonary gas exchange. *Respir Med*, 101(5), 989-994. doi:10.1016/j.rmed.2006.09.003
- Kelly, P. T., Swanney, M. P., Seccombe, L. M., Frampton, C., Peters, M. J., & Beckert, L. (2008). Air travel hypoxemia vs. the hypoxia inhalation test in passengers with COPD. *Chest*, 133(4), 920-926. doi:10.1378/chest.07-1483
- Kelly, P. T., Swanney, M. P., Stanton, J. D., Frampton, C., Peters, M. J., & Beckert, L. E. (2009). Supplemental oxygen effect on hypoxemia at moderate altitude in patients with COPD. *Aviat Space Environ Med*, 80(9), 815-819.
- Köhler, D., Schönhofer, B., & Voshaar, T. (2010). *Pneumologie. Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis*. (1. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Lamprecht, B., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gudmundsson, G., Welte, T., Nizankowska-Mogilnicka, E., . . . Group, B. C. R. (2011). COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*, 139(4), 752-763. doi:10.1378/chest.10-1253



- Lang, W., & Zander, R. (2002). The accuracy of calculated base excess in blood. *Clin Chem Lab Med*, 40(4), 404-410. doi:10.1515/CCLM.2002.065
- Leach, R. M., Davidson, A. C., Chinn, S., Twort, C. H., Cameron, I. R., & Bateman, N. T. (1992). Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax*, 47(10), 781-789. doi:10.1136/thx.47.10.781
- Lien, D., & Turner, M. (1998). Recommendations for patients with chronic respiratory disease considering air travel: a statement from the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J*, 5(2), 95-100.
- Luks, A. M. (2015). Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J Appl Physiol*, 118(5), 509-519. doi:10.1152/jappphysiol.00955.2014
- Luks, A. M., & Swenson, E. R. (2007). Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *Eur Respir J*, 29(4), 770-792. doi:10.1183/09031936.00052606
- Manimala Rao, S., & Nagendranath, V. (2002). Arterial Blood Gas Monitoring. *Indian J Anaesth*, 46, 289-297.
- Manning, H. L., & Schwartzstein, R. M. (1995). Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med*, 333(23), 1547-1553. doi:10.1056/NEJM199512073332307
- Martin, S. E., Bradley, J. M., Buick, J. B., Bradbury, I., & Elborn, J. S. (2007). Flight assessment in patients with respiratory disease: hypoxic challenge testing vs. predictive equations. *QJM*, 100(6), 361-367. doi:10.1093/qjmed/hcm033
- Martin-Gill, C., Doyle, T. J., & Yealy, D. M. (2018). In-Flight Medical Emergencies: A Review. *JAMA*, 320(24), 2580-2590. doi:10.1001/jama.2018.19842
- Mengelkoch, L. J., Martin, D., & Lawler, J. (1994). A review of the principles of pulse oximetry and accuracy of pulse oximeter estimates during exercise. *Phys Ther*, 74(1), 40-49.
- Mohr, L. C. (2008). Hypoxia during air travel in adults with pulmonary disease. *Am J Med Sci*, 335(1), 71-79. doi:10.1097/MAJ.0b013e31815f1e35
- Mortazavi, A., Eisenberg, M. J., Langleben, D., Ernst, P., & Schiff, R. L. (2003). Altitude-related hypoxia: risk assessment and management for passengers on commercial aircraft. *Aviat Space Environ Med*, 74(9), 922-927.
- Muehleemann, T., Holper, L., Wenzel, J., Wittkowski, M., & Wolf, M. (2013). The effect of sudden depressurization on pilots at cruising altitude. *Adv Exp Med Biol*, 765, 177-183. doi:10.1007/978-1-4614-4989-8\_25
- Muhm, J. M. (2004). Predicted arterial oxygenation at commercial aircraft cabin altitudes. *Aviat Space Environ Med*, 75(10), 905-912.
- Muhm, J. M., Rock, P. B., McMullin, D. L., Jones, S. P., Lu, I. L., Eilers, K. D., . . . McMullen, A. (2007). Effect of aircraft-cabin altitude on passenger discomfort. *N Engl J Med*, 357(1), 18-27. doi:10.1056/NEJMoa062770

Naughton, M. T., Rochford, P. D., Pretto, J. J., Pierce, R. J., Cain, N. F., & Irving, L. B. (1995). Is normobaric simulation of hypobaric hypoxia accurate in chronic airflow limitation? *Am J Respir Crit Care Med*, 152(6), 1956-1960. doi:10.1164/ajrccm.152.6.8520762

Netzer, N. C., Rausch, L., Eliasson, A. H., Gatterer, H., Friess, M., Burtscher, M., & Pramsohler, S. (2017). SpO<sub>2</sub> and Heart Rate During a Real Hike at Altitude Are Significantly Different than at Its Simulation in Normobaric Hypoxia. *Front Physiol*, 8, 81. doi:10.3389/fphys.2017.00081

Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Adams, L., Banzett, R. B., Manning, H. L., Bourbeau, J., . . . American Thoracic Society Committee on, D. (2012). An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 185(4), 435-452. doi:10.1164/rccm.201111-2042ST

Paulin, L. M., Diette, G. B., Blanc, P. D., Putcha, N., Eisner, M. D., Kanner, R. E., . . . Group, S. R. (2015). Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 191(5), 557-565. doi:10.1164/rccm.201408-1407OC

Peterson, D. C., Martin-Gill, C., Guyette, F. X., Tobias, A. Z., McCarthy, C. E., Harrington, S. T., . . . Yealy, D. M. (2013). Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. *N Engl J Med*, 368(22), 2075-2083. doi:10.1056/NEJMoa1212052

Polkey, M. I., Kyroussis, D., Hamnegard, C. H., Mills, G. H., Hughes, P. D., Green, M., & Moxham, J. (1997). Diaphragm performance during maximal voluntary ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(2), 642-648. doi:10.1164/ajrccm.155.2.9032207

Polkey, M. I., & Moxham, J. (2006). Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med (Lond)*, 6(2), 190-196.

Polkey, M. I., Spruit, M. A., Edwards, L. D., Watkins, M. L., Pinto-Plata, V., Vestbo, J., . . . Evaluation of, C. L. t. I. P. S. E. S. I. (2013). Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(4), 382-386. doi:10.1164/rccm.201209-1596OC

Qaseem, A., Wilt, T. J., Weinberger, S. E., Hanania, N. A., Criner, G., van der Molen, T., . . . European Respiratory, S. (2011). Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*, 155(3), 179-191. doi:10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008

Rayman, R. B. (1997). Passenger safety, health, and comfort: a review. *Aviat Space Environ Med*, 68(5), 432-440.

Redelmeier, D. A., Bayoumi, A. M., Goldstein, R. S., & Guyatt, G. H. (1997). Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic

lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(4), 1278-1282. doi:10.1164/ajrccm.155.4.9105067

Robson, A. G., Hartung, T. K., & Innes, J. A. (2000). Laboratory assessment of fitness to fly in patients with lung disease: a practical approach. *Eur Respir J*, 16(2), 214-219.

Robson, A. G., Lenney, J., & Innes, J. A. (2008). Using laboratory measurements to predict in-flight desaturation in respiratory patients: are current guidelines appropriate? *Respir Med*, 102(11), 1592-1597. doi:10.1016/j.rmed.2008.05.005

Roussos, C., & Koutsoukou, A. (2003). Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl*, 47, 3s-14s.

Schönhofer, B., Geibel, M., Wenzel, M., Rosenblüh, J., & Köhler, D. (1995). Zunahme der Hyperkapnie unter Belastung--eine entlastende Strategie? . *Med Klin*, 90(1), 17-19.

Schwartz, J. S., Bencowitz, H. Z., & Moser, K. M. (1984). Air travel hypoxemia with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 100(4), 473-477.

Sciurba, F., Criner, G. J., Lee, S. M., Mohsenifar, Z., Shade, D., Slivka, W., . . . National Emphysema Treatment Trial Research, G. (2003). Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med*, 167(11), 1522-1527. doi:10.1164/rccm.200203-166OC

Seccombe, L. M., Kelly, P. T., Wong, C. K., Rogers, P. G., Lim, S., & Peters, M. J. (2004). Effect of simulated commercial flight on oxygenation in patients with interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 59(11), 966-970. doi:10.1136/thx.2004.022210

Seccombe, L. M., & Peters, M. J. (2006). Oxygen supplementation for chronic obstructive pulmonary disease patients during air travel. *Curr Opin Pulm Med*, 12(2), 140-144. doi:10.1097/01.mcp.0000208454.03597.bb

She, J., Yang, P., Wang, Y., Qin, X., Fan, J., Wang, Y., . . . Bai, C. (2014). Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*, 146(4), 924-931. doi:10.1378/chest.13-1499

Silverman, D., & Gendreau, M. (2009). Medical issues associated with commercial flights. *Lancet*, 373(9680), 2067-2077. doi:10.1016/S0140-6736(09)60209-9

Singh, S. J., Puhan, M. A., Andrianopoulos, V., Hernandez, N. A., Mitchell, K. E., Hill, C. J., . . . Holland, A. E. (2014). An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, 44(6), 1447-1478. doi:10.1183/09031936.00150414

Solway, S., Brooks, D., Lacasse, Y., & Thomas, S. (2001). A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*, 119(1), 256-270.

Sood, P., Paul, G., & Puri, S. (2010). Interpretation of arterial blood gas. *Indian J Crit Care Med*, 14(2), 57-64. doi:10.4103/0972-5229.68215

- Sorichter, S., & Scholz, T. (2015). Lungenfunktionsdiagnostik. Spirometrie, Provokation, CO-Diffusion und funktionelle Residualkapazität. *Der Pneumologe*, 12(3), 253-270. doi:10.1007/s10405-014-0835-3
- Speizer, C., Rennie, C. J., 3rd, & Breton, H. (1989). Prevalence of in-flight medical emergencies on commercial airlines. *Ann Emerg Med*, 18(1), 26-29.
- Stevens, D., Elpern, E., Sharma, K., Szidon, P., Ankin, M., & Kesten, S. (1999). Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med*, 160(5), 1540-1543. doi:10.1164/ajrccm.160.5.9808139
- Stoller, J. K. (2000). Oxygen and air travel. *Respir Care*, 45(2), 214-221; discussion 221-212.
- Sundh, J., Johansson, G., Larsson, K., Linden, A., Lofdahl, C. G., Janson, C., & Sandstrom, T. (2015). Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10, 173-183. doi:10.2147/COPD.S74645
- Tonks, A. (2008). Cabin fever. *BMJ*, 336(7644), 584-586. doi:10.1136/bmj.39511.444618.AD
- Vogelmeier, C. F., Buhl, R., Burghuber, O., Criece, C. P., Ewig, S., Godnic-Cvar, J., . . . Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e, V. (2018). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, 72(4), 253-308. doi:10.1055/s-0043-125031
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., . . . Agustí, A. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*, 49(3). doi:10.1183/13993003.00214-2017
- Weibel, E. R. (1973). Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange. *Physiol Rev*, 53(2), 419-495.
- West, J. B. (2012). High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(12), 1229-1237. doi:10.1164/rccm.201207-1323CI
- West, J. B., Lahiri, S., Maret, K. H., Peters, R. M., Jr., & Pizzo, C. J. (1983). Barometric pressures at extreme altitudes on Mt. Everest: physiological significance. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 54(5), 1188-1194.
- West, J. B., & Wagner, P. D. (1980). Predicted gas exchange on the summit of Mt. Everest. *Respir Physiol*, 42(1), 1-16.
- Wijkstra, P. J., Lacasse, Y., Guyatt, G. H., Casanova, C., Gay, P. C., Meecham Jones, J., & Goldstein, R. S. (2003). A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest*, 124(1), 337-343. doi:10.1378/chest.124.1.337
- Williams, A. J. (1998). ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ*, 317(7167), 1213-1216. doi:10.1136/bmj.317.7167.1213

Wilson, R. C., & Jones, P. W. (1989). A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci (Lond)*, 76(3), 277-282.

Windisch, W., Dreher, M., Geiseler, J., Siemon, K., Brambring, J., Dellweg, D., . . . Walterspacher, S. (2017). S2k-Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017. *Pneumologie*, 71(11), 722-795. doi:10.1055/s-0043-118040

Wise, R. A., & Brown, C. D. (2005). Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *COPD*, 2(1), 125-129.

Woodruff, P. G., Barr, R. G., Bleecker, E., Christenson, S. A., Couper, D., Curtis, J. L., . . . Group, S. R. (2016). Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*, 374(19), 1811-1821. doi:10.1056/NEJMoa1505971

Zavorsky, G. S., Cao, J., Mayo, N. E., Gabbay, R., & Murias, J. M. (2007). Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis. *Respir Physiol Neurobiol*, 155(3), 268-279. doi:10.1016/j.resp.2006.07.002

## Anhang 1: Patienteninformation und -einverständniserklärung

### FACHKRANKENHAUS KLOSTER GRAFSCHAFT GmbH



Pneumologie I  
Schlaf- und Beatmungsmedizin  
Intensivmedizin mit  
Frührehabilitation  
CA Prof. Dr. med. Dieter Köhler  
Telefon: 02972 / 791-00 (2501)  
Telefax: 02972 / 791-2526  
E-Mail: d.koehler@fkgg.de

Pneumologie II  
Allgemeine Pneumologie,  
Innere Medizin  
CA Dr. med. Peter Haidl  
Telefon: 02972/791-00 (2501)  
Telefax: 02972/791-2526  
E-Mail: p.haidl@fkgg.de

Allergologie  
Atemwege, Haut,  
Gastrointestinaltrakt  
CA Dr. med. F.-W. Riffelmann  
Telefon: 02972/791-00 (2601)  
Telefax: 02972/791-2602  
E-Mail: f.riffelmann@fkgg.de

#### Patienteninformation

#### Studie zur Atempumpenbelastung von Patienten mit COPD bei Flugsimulation

Sehr geehrte Patientin,  
Sehr geehrter Patient,

Sie leiden an einer chronischen obstruktiven Bronchitis mit oder ohne Emphysem (COPD). Dadurch haben Sie weniger Sauerstoff im Blut als ein Lungengesunder, sowohl in Ruhe als auch bei Belastung. Wenn Sie sich längere Zeit in einer sauerstoffarmen Umgebung aufhalten (z.B. in größeren Höhen ab 1000 Meter oder bei Flugreisen) kann durch den dort herrschenden, zusätzlichen Sauerstoffmangel Ihr Herz-/Kreislaufsystem belastet werden.

Wie stark sich dieser Sauerstoffmangel auf Lungenpatienten wie Sie auswirkt - gerade bei mehrstündigen Flugreisen - ist bisher wenig untersucht worden. Viele Patienten berichten vor allen Dingen von einer Erschöpfung direkt nach dem Flug, wenn sie sich wieder körperlich belasten müssen, um weiter zu reisen.

Um diese Frage zu klären, haben wir eine medizinische Studie zur Flugsimulation bei Ihrer Erkrankung, der COPD geplant.

Ziel ist es, möglichst wirklichkeitsnah die Belastung vor und nach einer Flugreise zu simulieren, ohne Sie den Risiken eines echten Fluges auszusetzen, denn die Untersuchung kann rasch abgebrochen werden, ein echter Flug aber nicht. Die Flugsimulation findet in einer Unterdruckkammer statt.

Geschäftsführer: Werner Ernst

Eingetragen: Amtsgericht Arnberg HRB 8462

Sitz: 57392 Schmallingenberg

[www.krankenhaus-klostergrafschaft.de](http://www.krankenhaus-klostergrafschaft.de)

Vor und nach der Flugsimulation werden Sie jeweils gründlich untersucht:

- Blutgasanalyse
- Lungenfunktion
- Sechsminutenwegstrecke

Die Flugsimulation (Sie sitzen in der Unterdruckkammer wie in einem Flugzeug) dauert 180 min. Sie werden während der ganzen Untersuchung durchgängig von medizinischem Personal betreut. Ihre Sauerstoffsättigung wird mit einem Fingerclip überwacht.

Nach Ablauf der Studie informieren wir Sie über die Ergebnisse, so dass Sie entsprechenden Flugreisen oder anderen Belastungen mit Sauerstoffmangel besser begegnen können.

Die Teilnahme an der Studie können Sie jederzeit widerrufen. Auch während der Studie können Sie diese jederzeit abbrechen, ohne dass persönliche Nachteile für Sie entstehen.

Ich bin durch Frau/Herrn Dr. \_\_\_\_\_ über die Untersuchung informiert und aufgeklärt worden.

Ich möchte an der Untersuchung teilnehmen.

\_\_\_\_\_  
Ort Datum Unterschrift

Ich möchte an der Untersuchung nicht teilnehmen, hierdurch entstehen mir keine Nachteile.

\_\_\_\_\_  
Ort Datum Unterschrift

Die Daten aus den durchgeführten Messungen (im Wesentlichen die Lungenfunktion, Blutwerte, Wegstrecke, die Messung der Atemkraft) werden vor der Analyse pseudonymisiert gespeichert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungscode ersetzt).]

Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen des Forschungsvorhabens meine Daten einschließlich der Daten über Gesundheitszustand und Krankengeschichte, Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße sowie die weiter oben im Text beschriebenen Messdaten aufgezeichnet und pseudonymisiert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungscode ersetzt)

- a) An den Studienarzt bzw. die wissenschaftlichen Mitarbeiter zu ihrer wissenschaftlichen Auswertung
  - b) An die zuständige Überwachungs- und oder Kontrollbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie
  - c) Einem Gutachter im Rahmen eines Review Verfahrens vor der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse
- weitergegeben werden.

\_\_\_\_\_  
Ort

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift



## **Anhang 2: Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen**

Meine akademischen Lehrenden in Marburg waren die Damen und Herren Bartsch, Bauer, A. Becker, S. Becker, Brehm, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, Dellweg, Eberhart, Fendrich, Feuser, Gress, Grosse, Hofmann, Holland, Hoyer, Jaques, Kann, Kircher, Klose, Kohlmann, König, Krüger, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maier-Giebing, Metzelder, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Olbert, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pfützner, Plant, Renz, Richter, Rost, Ruchholtz, Rüsche, H. Schäfer, J. Schäfer, Schieffer, Seifert, Sekundo, Sevinc, Sommer, Stibane, Stiewe, Suske, Tackenberg, Timofeev, Torossian, Vogelmaier, Wagner, Wanzel, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Worzfeld, Wrocklage, Wulf.

### **Anhang 3: Danksagung**

Ich bedanke mich bei PD Dr. med. Dominic Dellweg für die Möglichkeit diese Doktorarbeit zu schreiben und für die sehr gute Betreuung und stets zeitnahe Hilfe.

Ein weiterer, besonderer Dank geht an Dr. rer. nat. Jens Kerl und Ekkehard Höhn für die Hilfe der Patientenrekrutierung sowie Durchführung der Datenerhebung und insbesondere der Messungen in der Unterdruckkammer.

Außerdem geht mein Dank an Jutta Dellweg, die immer bei zeitlichen Engpässen helfend und zuverlässig zur Seite stand, um die Datenerhebung dennoch voranzutreiben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie sowie Nicolas, Kathrin, Gerda, Stefanie, Sarah, Maya und Katherine-Marie für die Unterstützung, das kritische Hinterfragen, die Geduld sowie Aufmunterungen bis zur Fertigstellung der Arbeit.